

TRAVAIL du LABORATOIRE D'HISTOLOGIE de la FACULTÉ de MÉDECINE D'ALGER

CONTRIBUTION
A
L'ENDOCRINOLOGIE OVARIENNE
DE LA GROSSESSE

LA PHASE LUTEINIQUE DE GESTATION
CHEZ LA LAPINE



THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
présentée et soutenue publiquement le 21 Mars 1934

par

KEHL Raymond
né le 31 Juillet 1908 à Oran (Algérie)

MEMBRES DU JURY

M. COURRIER, Professeur (Histologie et Embryologie).....	Président
M. LAFFONT, Professeur de Clinique Obstétricale et Puéricul- ture du 1 ^{er} âge.....	Juges
M. ROSE, Professeur à la Faculté des Sciences (Zoologie).....	
M. BENHAMOU, Agrégé (Médecine).....	

ALGER
IMPRIMERIE MINERVA
5, rue Clauzel, 5
1934



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CONTRIBUTION A L'ENDOCRINOLOGIE OVARIENNE
DE LA GROSSESSE

TRAVAIL du LABORATOIRE D'HISTOLOGIE de la FACULTÉ de MEDECINE D'ALGER

CONTRIBUTION
A
L'ENDOCRINOLOGIE OVARIENNE
DE LA GROSSESSE

LA PHASE LUTEINIQUE DE GESTATION
CHEZ LA LAPINE



THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
présentée et soutenue publiquement le 21 Mars 1934

par

KEHL Raymond
né le 31 Juillet 1908 à Oran (Algérie)

MEMBRES DU JURY

M. COURRIER, Professeur (Histologie et Embryologie).....	Président
M. LAFFONT, Professeur de Clinique Obstétricale et Puéricul- ture du 1 ^{er} âge.....	Juges
M. ROSE, Professeur à la Faculté des Sciences (Zoologie).....	
M. BENHAMOU, Agrégé (Médecine).....	

ALGER
IMPRIMERIE MINERVA
5, rue Clauzel, 5
1934

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

DOYEN
DOYEN HONORAIRE
ASSESEUR

MM. LEBLANC.
HERAIL (*, I. ☿).
GILLOT (I. ☿).

PROFESSEURS

Clinique ophtalmologique
Clinique médicale et Hygiène infantile ...
Clinique des maladies des pays chauds, des
maladies syphilitiques et cutanées
Clinique chirurgicale
Clinique obstétricale et puériculture du 1^{er}
âge
Clinique chirurgicale infantile et d'ortho-
pédie
Clinique médicale
Histologie et embryologie
Anatomie pathologique
Chimie biologique et médicale
Hygiène, hydrologie et climatologie
Physiologie
Pharmacie
Médecine légale
Anatomie
Microbiologie et cryptogamie
Physiologie médicale
Anatomie médico-chirurgicale et médecine
opératoire
Parasitologie et zoologie médicale
Chimie générale pharmaceutique et toxi-
cologie
Botanique et matière médicale
Pathologie générale et Clinique psychia-
trique
Thérapeutique

CANGE (*, I. ☿).
GILLOT (I. ☿).
RAYNAUD (*, ☿, I. ☿).
COSTANTINI (*, ☿, I. ☿).
LAFFONT (*, ☿, I. ☿).
LOMBARD (*, ☿, I. ☿).
AUBRY (*, ☿, I. ☿).
WEBER (*, ☿, I. ☿).
POUJOL (I. ☿).
MAILLARD (*, I. ☿).
N...
TOURNADE (O. *, ☿, I. ☿).
MUSSO (I. ☿).
GIRAUD (O. *, ☿, I. ☿).
LEBLANC (*, ☿, I. ☿).
PINOY (*, I. ☿).
PORTES (*, ☿, I. ☿).
CABANES (*, ☿, I. ☿).
SENEVET (☿, A. ☿).
WUNSCHENDORFF (I. ☿).
FOURMENT (A. ☿).
POROT (A. ☿).
LEBON (*, ☿, A. ☿).

PROFESSEUR SANS CHAIRE

M. COURRIER (☿, A. ☿), agrégé (Histologie).

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARGAUD (*, I. ☿). MM. HERAIL (*, I. ☿).

CHARGÉS DE COURS

Enseignement théorique des élèves sages-
femmes
Clinique d'oto-rhino-laryngologie

MM. FUSTER (*, ☿, I. ☿).
H. ABOULKER (*, ☿, A. ☿)

AGRÉGÉS

Chirurgie
Médecine
Physiologie
Anatomie
Chimie médicale
Obstétrique
Histoire naturelle pharmaceutique
Anatomie pathologique

MM. DUBOUCHER (I. ☿)
FERRARI (I. ☿).
MOGGI (*).
BENHAMOU (*, ☿).
LACROIX.
N...
RIBET (☿, A. ☿).
N...
HOUEL (*, ☿, A. ☿).
N...
MONTPELLIER.

AGRÉGÉ LIBRE

Physiologie M. BATTEZ.

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions
mises dans les thèses ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

A MON MAÎTRE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. COURRIER,

Elève de Monsieur le Professeur P. BOUIN.

Ma tâche fut facile : le mérite de ce travail tient à l'originalité des techniques et vous revient entier. Je ne crains que d'avoir mal exposé ces recherches et d'en avoir dénaturé la valeur.

Au seuil de ce mémoire, je voudrais que vous trouviez exprimés, mon cher Maître, les multiples sentiments que plusieurs années passées dans votre Laboratoire ont développés en moi; mon admiration respectueuse va au savant comme au clair enseigneur, ma gratitude, au patron à qui je dois tout. Une telle dette ne s'acquitte pas avec des mots : c'est en essayant de profiter de l'exemple de travail et de dévouement à la recherche scientifique, que vous nous donnez chaque jour, que je m'efforcerai de vous prouver ma reconnaissance.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
--------------------	---

PREMIERE PARTIE

MISE AU POINT DE LA QUESTION : Travaux de nos prédécesseurs	9
---	---

Chapitre I. — ETUDE GÉNÉRALE DE LA PHASE LUTÉINIQUE.....	9
--	---

1. — <i>Généralités</i>	9
2. — <i>Morphologie du corps jaune</i>	11
3. — <i>Fonctions du corps jaune</i>	13
4. — <i>L'hormone lutéinique</i>	13

Chapitre II. — LA PHASE LUTÉINIQUE DE GESTATION.....	15
--	----

1. — <i>Rôle du corps jaune avant la nidation</i>	15
a) Préparation de l'endomètre à la nidation..	16
b) Survie de l'œuf fécondé.....	18
2. — <i>Rôle du corps jaune après la nidation : Maintien de la grossesse</i>	19
3. — <i>Conclusions</i>	20

Chapitre III. — LA DURÉE DE LA PHASE LUTÉINIQUE DE GESTATION. Les techniques employées :	21
---	----

1. — <i>Morphologiques</i>	21
2. — <i>Physiologiques</i>	23

a) Castrations et destructions de corps jaunes :	23
1 ^{er} groupe : Cas non suivis d'avortement.	23
2 ^e groupe : Cas suivis d'avortement	25
b) Pseudo-grossesse chez la Lapine.....	28
<i>Conclusion</i> : Position du problème.....	30

DEUXIEME PARTIE

RECHERCHES ORIGINALES	33
GÉNÉRALITÉS : Principes de physiologie ovarienne chez la Lapine et de technique.....	33
Chapitre I. — TESTS MORPHOLOGIQUES UTILISÉS AU NIVEAU DE LA CORNE STÉRILE CHEZ UNE LAPINE GESTANTE UNILATÉRALEMENT.	37
1. — <i>Réaction épithéliale : Dentelle. Evolution de l'endo- mètre</i>	38
a) Evolution normale de l'endomètre au cours de la grossesse. — Comparaison avec son évolution au cours de la pseudo-grossesse.	38
b) Tentatives de prolongation de la réaction épithéliale par injection d'extraits hypo- physaires	46
pendant la grossesse unilatérale.....	47
pendant la pseudo-grossesse.....	48
c) Action des injections de folliculine sur la morphologie de l'endomètre des cornes utérines en fin de pseudo-grossesse.....	52
2. — <i>Réaction conjonctive : Déciduome</i>	53
a) Réaction déciduale provoquée aux diffé- rents stades de la grossesse.....	53
b) Essais d'obtention de déciduomes tardifs.	57
c) Etude du seuil quantitatif de la réaction déciduale	57
Chapitre II. — UTILISATION DU TEST PHYSIOLOGIQUE DU MAIN- TIEN DE LA GROSSESSE.....	60
1. — <i>Analyse de l'influence des injections d'hormones ovariennes sur l'évolution de la gestation.....</i>	60

a) Influence de la folliculine. — L'avortement folliculinique	60
b) Influence des injections de progestine en fin de grossesse.....	65
2. — <i>Analyse des expériences de castration</i>	65
a) Reprise d'expériences de castration.....	65
b) Expériences de contre-épreuve : Castra- tion et injection de progestine.....	66

TROISIEME PARTIE

DISCUSSION DES RESULTATS ET CONCLUSIONS.....	75
--	----

Chapitre I. — DISCUSSION DES FAITS.....	77
---	----

1. — <i>Evolution de l'endomètre de la corne stérile aux différents stades de la grossesse</i>	77
2. — <i>Essais de prolongation expérimentale de la réaction « en dentelle »</i>	89
3. — <i>La corne stérile en fin de grossesse unilatérale</i>	84
4. — <i>Le déciduome pendant la grossesse unilatérale</i>	86
5. — <i>Mise en échec du corps jaune pendant la grossesse :</i> a) Avortement folliculinique	88
b) Techniques traumatisantes :	91
Hypophysectomie	91
Castration. — Expériences de contre- épreuve	92
6. — <i>Action comparée de la folliculine et de la proges- tine sur l'évolution de la grossesse</i>	94
7. — <i>Les contractions utérines pendant la grossesse</i>	95

Chapitre II. — SYNTHÈSE DES RÉSULTATS. — CONCLUSIONS.....	99
---	----

1. — <i>La phase lutéinique en général</i>	99
--	----

2. — <i>La phase lutéinique de gestation</i>	100
a) Problème qualitatif de sa durée.....	100
b) Problème quantitatif de son activité.....	100
3. — <i>La fin de la grossesse chez la Lapine et l'accouchement</i> ,	101
BIBLIOGRAPHIE	103

INTRODUCTION

Ce mémoire a pour objet de préciser le rôle, la courbe et la durée de la phase lutéinique, pendant la gestation, chez la Lapine. Sous la direction et avec l'aide de notre Maître M. le Professeur COURRIER, nous avons entrepris sur ce sujet plusieurs séries de recherches dont le début remonte à cinq années. Les résultats, par nous obtenus, ont été rapportés dans plusieurs notes et communications (1) et, pour la plupart, discutés et confirmés depuis par quelques auteurs qui avaient repris nos techniques. Nous nous proposons de réunir ici ces faits expérimentaux et, de leur rapprochement, nous tenterons de dégager quelques conclusions.

(1) R. COURRIER et R. KEHL.

- Sur la durée de l'activité lutéinique pendant la gestation. — *C. R. Soc. Biol.* 1^{er} juin 1929, T. CI, p. 345.
- Etude de la réaction utérine au cours d'une phase lutéinique artificiellement prolongée. — *Algérie Médicale*, janvier 1930.
- Le déciduome expérimental chez la Lapine gestante. — *C. R. Soc. Biol.*, 19 juillet 1930, T. CIV, p. 1180.
- Sur l'avortement folliculinique chez la Lapine. — *C. R. Soc. Biol.*, 19 janv. 1933, T. CXII, p. 675.
- Nouvelles recherches sur la gestation chez la Lapine. — *C. R. Soc. Biol.*, 17 mars 1933, T. CXII, p. 940.
- Sur l'existence de seuils différentiels endocriniens dans les réactions utérines de la phase lutéinique. — *C. R. Soc. Biol.*, avril 1933, T. CXIII, p. 607.
- Contribution à l'endocrinologie de la gestation chez la Lapine. — *C. R. Soc. Biol.*, 23 nov. 1933, T. CXIV, p. 1317.

Le problème de la grossesse se présente sous des aspects multiples, pouvant intéresser les différentes disciplines biologiques. Envisagée par l'Endocrinologiste qui s'efforce de discerner les conditions humorales indispensables à l'évolution de la gravidité et les facteurs sécrétoires alors mis en jeu, la question apparaît fort complexe.

L'ovaire a un rôle de premier plan : après la ponte ovulaire, le follicule se transforme en un massif glandulaire, le corps jaune. L'hypothèse d'une sécrétion interne, attribuée à ce dernier par PRENANT et par BORN dès 1898, fut expérimentalement confirmée plus tard par FRAENKEL, BOUIN et ANCEL, LOEB, MARSHALL, HAMMOND, CORNER et ALLEN, etc. On s'accorde aujourd'hui unanimement à reconnaître que le jeune corps jaune préside à la survie de l'œuf fécondé, à la nidation, et qu'il est indispensable pendant les premières phases du développement des embryons.

On a estimé, dans ces dernières années, que l'équilibre humoral de la grossesse ne dépend pas seulement du fonctionnement ovarien mais que d'autres glandes endocrines (surrénale, hypophyse, placenta...) peuvent en régir certaines modifications. Dans le sang et dans les urines de Femme enceinte, ont été décelées des substances à action oestrienne et gonadotrope, comparables aux hormones folliculaire et antéhypophysaire. L'isolement de tels produits, en outre de l'intérêt théorique qu'il présente, a conduit à des applications pratiques : techniques de préparation de la folliculine; procédés de diagnostic précoce de la grossesse (ZONDEK et ASCHHEIM; BROUHA, HINGLAIS et SIMONNET; FRIEDMANN). Mais la multiplicité des travaux et la diversité des points de vue auxquels se sont placés les auteurs ne permettent pas de coordonner logiquement les faits. « L'interprétation demeure extrêmement délicate... Il est sans doute préférable... de poursuivre les recherches au lieu de jongler trop aisément avec les Prolans A et B » (COURRIER). Il convient, semble-t-il,

de sérier le problème en questions bien posées et d'étudier chacune d'elles d'une façon analytique.

On sait, aujourd'hui, que l'existence du fœtus n'est pas indispensable à l'équilibre humoral de la grossesse. J. HAMMOND (Proc. Roy. Soc. B, t. 89, 1916) avait admis que les corps jaunes regressaient, chez la Lapine, après ablation des embryons, les placentas restant *in situ* (1). Pour KLEIN (1933), au contraire, la même intervention ne modifie en rien les conditions de la gravidité. D'ailleurs le diagnostic biologique de la gestation, chez la Femme, demeure positif malgré la mort du fœtus, tant que des villosités placentaires vivantes subsistent.

La question de la durée fonctionnelle des corps jaunes gestatifs posée par FRAENKEL (1901-1903) n'a pas encore reçu de réponse à l'abri de toute critique. Sa solution importe et fournira une première base solide pour les recherches futures, d'où l'idée d'en reprendre l'étude avant de tenter toute autre exploration dans le domaine de l'endocrinologie de la gravidité.

Les résultats, apportés sur ce sujet par nos prédécesseurs, n'ont pas en effet fourni la preuve décisive; les techniques utilisées avant nous pour en percer le mystère peuvent se classer de la façon suivante :

1°. — **Techniques morphologiques.** — C'est l'étude macroscopique, histologique et cytologique des corps jaunes aux différents stades de la gestation.

2°. — **Techniques physiologiques.** — C'est la pseudo-grossesse; ce sont les castrations et destructions de corps jaunes effectuées à des moments variés.

Ces procédés sont inadéquats et critiquables : les données de la pseudo-grossesse ne peuvent nous renseigner; les mé-

(1) WEYMEERSCH (1912) a montré que la placentation persiste, chez la Lapine, après excision des embryons.

thodes morphologiques fournissent tout au plus de vagues indications mais ne permettent pas d'aboutir à des conclusions précises; quant aux castrations et aux destructions de corps jaunes, elles s'accompagnent d'un traumatisme susceptible de provoquer l'avortement tout aussi bien que la déficience lutéinique. D'autre part, les recherches ont porté sur plusieurs espèces animales: devant les divergences qui se montrent, on ne peut encore dégager de loi générale et il est trop tôt pour s'élever à des conceptions de Physiologie comparée de la gestation chez les différents Mammifères.

Nos travaux se sont limités à une seule espèce : la Lapine. Ils ont été conduits suivant des techniques originales; nous avons mis à profit certaines notions plus ou moins récemment acquises en endocrinologie ovarienne hors des périodes de gestation. Nous avons pu, au moyen de dispositifs expérimentaux, utiliser plusieurs tests bien connus qui n'avaient jamais encore été employés pendant la grossesse. Voici nos méthodes :

1°. — **Grossesse unilatérale.** — La ligature tubaire unilatérale, pratiquée après l'accouplement, permet de maintenir stérile une des cornes tandis que l'autre est gravide; dans cette corne stérile nous avons étudié les réactions épithéliale et conjonctive de l'endomètre qui, on le sait, sont étroitement soumises aux hormones ovariennes, en particulier à celle du corps jaune.

2°. — **Avortement folliculinique.** — Nous avons fait jouer le mécanisme antagoniste des hormones ovariennes pour mettre en échec l'influence du corps jaune pendant la grossesse.

3°. — **Expériences de contre-épreuve de castration en fin de gestation.** — Nous avons administré des extraits lutéiniques à des femelles castrées au cours de la grossesse pour tenter d'empêcher l'action abortive qu'entraîne l'ovariectomie dans cette espèce.

Nous avons fait de très nombreuses expériences.

Nous apportons à la question de la durée fonctionnelle des corps jaunes chez la Lapine pleine une solution qui paraît à l'abri des critiques. D'autre part nos recherches nous ont amené à certains résultats intéressants, concernant la courbe sécrétoire d'activité lutéinique pendant la gestation.

Pour l'exposé de ce travail nous avons adopté le plan suivant :

I^{re} Partie. — Mise au point des recherches de nos prédécesseurs.

II^{eme} Partie. — Exposé des recherches personnelles.

III^{eme} Partie. — Discussion des résultats et conclusions.

PREMIERE PARTIE

MISE AU POINT DES RECHERCHES
DE NOS PREDECESSEURS :
POSITION DU PROBLEME

CHAPITRE I. — Etude générale de la phase lutéinique.

CHAPITRE II. — La phase lutéinique de gestation.

CHAPITRE III. — La durée de la phase lutéinique de gestation.

MISE AU POINT DES RECHERCHES DE NOS PREDECESSEURS : POSITION DU PROBLEME

Nous nous sommes proposé d'exposer dans cette première partie le problème tel qu'il s'offrait à nous lorsque nous avons entrepris nos recherches (1928). Le lecteur y trouvera également quelquefois des données plus récentes que nous avons cru devoir indiquer ici, soit parce qu'elles entraient logiquement dans le cadre de ces chapitres, soit parce qu'elles étaient nécessaires à l'intelligence des chapitres suivants.

CHAPITRE PREMIER

ETUDE GENERALE DE LA PHASE LUTEINIQUE

La grossesse est liée à une persistance ovarienne des corps jaunes et ne diffère des autres catégories de phases lutéiniques que par sa durée. Commençons donc cet exposé par une étude générale de la phase lutéinique.

1. — Généralités.

Le cycle génital d'une femelle de Mammifère en activité sexuelle offre une alternance de phases folliculaire et lutéinique. Chacun de ces deux stades est marqué par des

phénomènes absolument caractéristiques, régis par une hormone spécifique.

Pendant la *phase folliculaire*,

Un follicule mûrit dans l'ovaire.

Le tractus accuse des transformations morphologiques aujourd'hui bien connues.

L'état psychique est particulier : c'est le rut ou oestrus qui pousse l'animal à l'accouplement.

La folliculine est l'hormone alors libérée par l'ovaire · c'est « l'hormone des amours ».

Après la ponte ovulaire la *phase lutéinique* succède à la précédente. Cet état peut être associé à des conditions physiologiques variables, ce qui nous amène à distinguer plusieurs catégories de phases lutéiniques.

1° Phases lutéiniques normales :

De cycle (chez les femelles à ponte spontanée et isolées) : stade prémenstruel de la Femme.

De grossesse.

De lactation.

2° Phases lutéiniques expérimentales : Pseudo-grossesses expérimentales,

par artifice de coït stérile chez une femelle à ponte provoquée;

par prolongation expérimentale d'une phase de cycle chez une femelle à ponte spontanée (Excision des cornes, hyperthyroïdisme expérimental, excitation du col);

par injection de produits gonadotropes.

3° Phases lutéiniques pathologiques: Pseudo-grossesses pathologiques qui accompagnent quelquefois les endométrites et les salpingites.

En réalité, dans tous ces cas, des phénomènes identiques surgissent :

Un corps jaune évolue dans l'ovaire,

Ce corps jaune exerce sur le tractus certaines actions.

La progestine, hormone lutéinique, est alors libérée par l'ovaire.

2. — Le corps jaune.

Découvert par COITER (1573), il aurait été revu peu après par FALLOPE (1) (1584). DE GRAAF (1672), puis HALLER reconnaissent son origine à partir du follicule. MALPIGHI (1689), disposant du microscope, l'étudie d'une façon précise, en fournit une description détaillée et lui donne son nom.

Lorsqu'on passe en revue les groupes zoologiques on se rend compte que cet organe apparaît avec son plein développement chez les Mammifères (2), tandis que le follicule existe dans toute la série. Le corps jaune naît après la ponte ovulaire par transformation des parois du follicule. Chez la Lapine cette ponte n'a lieu dans les conditions normales qu'après acception du mâle dans la presque totalité des cas; on a pu expérimentalement la provoquer au moyen d'extraits hypophysaires et il faut sans doute attribuer à des modifications de la sécrétion pituitaire déclanchées par l'accouplement le déterminisme physiologique de la genèse des corps jaunes (PARKES, FEE et PARKES, SMITH et WHITE). L'ovulation survient dans cette espèce 10 heures environ après le coït; le phénomène a été suivi au binoculaire par WALTON et HAMMOND: un courant de liquide entraîne l'œuf au milieu des

(1) D'après ASDELL.

(2) On doit d'ailleurs signaler que des cellules lutéiniques ont été entrevues de façon inconstante chez les Vertébrés inférieurs : Poissons (GIACOMINI, WALLACE), Amphibiens (GIACOMINI, HETT), Reptiles (LUCIEN, MINGAZZINI), Oiseaux (GIACOMINI, PEARL et BORING, HETT). Il existe un corps jaune chez les Mammifères aplacentaires.

cellules granuleuses détachées; la trace de la rupture persistera sous la forme d'une petite tache rouge (*stigma*) à la surface du jeune corps jaune.

Au début de sa maturité ce corps jaune est un peu plus volumineux que le follicule qui lui a donné naissance; c'est une formation rose qui fait saillie à la surface de l'ovaire; en coupe on y distingue 2 régions :

— Une partie centrale rouge : c'est le reste de la cavité folliculaire remplie d'un caillot sanguin.

— Une zone périphérique qui tranche sur la précédente par son aspect blanchâtre; c'est le tissu glandulaire constitué de travées cellulaires à orientation radiaire séparées par des capillaires sanguins.

Ce corps jaune évolue schématiquement de la façon suivante : son caillot central s'organise et sa teinte pâlit ; puis il devient jaunâtre, diminue de taille, s'enfonce dans le parenchyme ovarien et subit une dégénérescence fibreuse.

Au point de vue cytologique, les dimensions de la cellule lutéinique augmentent pendant les premiers stades (DEANESLY chez le Lapin); puis, surviennent des transformations dans le cytoplasme : le protoplasme supérieur se modifie; les mitochondries diminuent à mesure que la gestation avance (LÉVI 1913); l'appareil de Golgi, situé tout d'abord dans la région périnucléaire, la quitte bientôt, diminue de taille et arrive aux bords de la cellule (RIQUIER 1910). Des boules osmiophiles se multiplient, grossissent et confluent (HORREXBERGER et WATRIN dans le corps jaune humain, GOORMAGHTIGH chez le Chien, LONG et EVANS chez le Rat, CORNER chez la Truie, MULON chez le Cobaye, VAN DER STRICHT chez la Chauve-souris, DRIPS chez le Spermophile, DEANESLY chez la Souris).

GOORMAGHTIGH accorde à ce dépôt de graisse la signification d'une diminution progressive du métabolisme cellulaire et le compare aux processus involutifs qui surviennent dans la cortico-surrénale.

La morphologie offre donc des tests plus ou moins précis pour juger de l'âge d'un corps jaune.

3. — Fonctions du corps jaune.

Depuis sa découverte morphologique des hypothèses nombreuses furent émises sur son rôle. On a reconnu, il y a longtemps, les relations qu'il offre avec la gravidité; on croyait même qu'il était indissolublement lié à cette dernière et ne pouvait se développer sans accouplement, ce qui est vrai du reste pour la Lapine, le Furet, la Chatte, dites « femelles à ponte provoquée ». En 1898, PRENANT et BORN lui attribuèrent la valeur d'une glande à sécrétion interne, favorisant l'insertion et le développement de l'œuf. Ses fonctions, aujourd'hui de mieux en mieux connues, peuvent se ranger dans les groupes suivants :

1° — Inhibition de l'ovulation et des modifications de la pleine phase folliculaire (action stérilisante et action antices-trale).

2° — Action sur le développement des glandes mammaires.

3° — Action spécifique sur l'utérus :

a) sur le muscle,

b) sur la muqueuse.

4° — Action sur la survie des œufs fécondés.

5° — Action sur le maintien de la grossesse après la nidation.

On entrevoit son influence sur le fonctionnement de l'hypophyse antérieure (BROUHA et DESCLIN). On soupçonne qu'il joue un rôle dans le métabolisme général.

4. — L'hormone lutéinique.

De nombreux auteurs se sont attachés à isoler le principe actif du corps jaune (voir le rapport de R. COURRIER à la Séance Plénière de la Société de Biologie, mai 1931, et la revue générale de HISAW sur la physiologie du corps jaune

1932). Nous voulons simplement signaler ici que, dans des travaux remarquables, CORNER et ALLEN (1928-29-30), les premiers, bientôt suivis par HISAW et WEICHERT, sont parvenus à préparer le produit vraiment spécifique auquel ils ont donné le nom de *progestine*. Nous disposons nous-mêmes d'un extrait qui nous a servi au cours de nos présentes recherches. Il faut noter que cette hormone, pour déterminer les transformations de la phase lutéinique chez une femelle castrée, doit être précédée de l'injection de folliculine.

CHAPITRE II

LA PHASE LUTEINIQUE DE GESTATION

Le corps jaune est indispensable à l'évolution des premiers stades au moins de la grossesse. L'hypothèse de PRENANT et BORN a été soumise au contrôle expérimental par FRAENKEL chez la Lapine (FRAENKEL et COHN 1901; FRAENKEL 1903-1910) : sur 112 cas de destruction totale des corps jaunes ou de castration effectuées chez des femelles pleines avant le 15^e jour, pas une seule gestation n'a évolué; au contraire, sur 53 cas de destruction partielle de parenchyme lutéinique dans les mêmes conditions, 31 fois il n'y eut pas d'effet nocif sur la gravidité. L'influence du corps jaune s'exerce :

1. — avant la nidation;
2. — après l'implantation de l'œuf.

I. — Rôle du corps jaune avant la nidation.

FRAENKEL a noté que 10 cas d'ablation des ovaires avant l'implantation n'ont permis aucune grossesse; même résultat pour 48 cas de destruction totale de corps jaunes. Sur 27 expériences de destruction partielle, 14 gestations ont évolué. Ces faits, vérifiés par SKROBANSKY, par NISKIOUBINA, et maintes fois confirmés depuis, sont aujourd'hui classiques. Sur quoi agit le corps jaune ?

a) Il prépare le berceau utérin qui doit recevoir l'œuf fécondé.

b) Il est indispensable à la survie de l'œuf fécondé avant sa nidation.

a) PRÉPARATION DE L'ENDOMÈTRE A LA NIDATION

L'influence du corps jaune sur la muqueuse utérine a été mise en évidence par les travaux primordiaux et devenus classiques de BOUIN et ANCEL chez la Lapine, et ceux de LOEB chez le Cobaye.

BOUIN et ANCEL (1909) ont déclenché chez la Lapine, en l'absence de grossesse et par un dispositif expérimental très ingénieux, des modifications endométrales apparues sous la seule influence de la sécrétion lutéinique: l'accouplement avec un mâle, stérile par ligature des canaux déférents, provoque la ponte et un état de pseudo-gestation; les cornes utérines deviennent macroscopiquement rouges, turgescents; les cellules épithéliales de l'endomètre prolifèrent par mitose et poussent des invaginations glanduliformes qui dissèquent la muqueuse en une véritable « dentelle » (dentelle classique de BOUIN et ANCEL) dont le développement est maximum au 7^e jour. De nombreuses expériences de contre-épreuve (coït non suivi de ponte; castration; destruction de corps jaunes), au cours desquelles aucune dentelle ne s'est formée, montrent bien que la réaction épithéliale est sous la dépendance des corps jaunes. L'aspect morphologique utérin de la phase lutéinique est aujourd'hui connu chez la Truie (GIVKOVITCH), la Brebis (MARSHALL), la Chienne (KELLER, GERLINGER), le Singe (CORNER, ALLEN, HARTMANN), la Chatte (COURRIER et GROS), le Cobaye (STOCKARD et PAPANICOLAOU), le Rat (LONG et EVANS), la Souris (ALLEN); chez la Femme (HITSCHMANN et ADLER, SCHROEDER, GOBERT), il constitue le stade prémenstruel. On a pu reproduire ces transformations chez les femelles castrées et injectées de progestine après sensibilisation par la folliculine (Lapine, Guenon, Femme).

Très intéressantes aussi au point de vue du mécanisme de la nidation sont les recherches de LOEB (1908-13); cet auteur

a montré que, sous le stimulus lutéinique, les cellules conjonctives de l'endomètre acquièrent des potentialités nouvelles et deviennent capables, lorsqu'on traumatise le chorion, de se muer en cellules déciduales; il suffit de transpercer, chez le Cobaye au début d'une phase lutéinique, la muqueuse utérine d'un fil laissé à demeure pour obtenir une tumeur saillant dans la lumière, véritable placenta maternel : le déciduome. L'expérience peut être répétée avec le même succès chez le Rat (CORNER et ALLEN; FRANK, pendant la lactation; LONG et EVANS, après excitation du col); chez la Lapine pseudo-gestante (LOEB; GASBARRINI; HAMMOND; BIEDL, PETERS, HOFSTATTER; NIELSEN); chez la Souris (PARKES); chez la Chienne (KRAINTZ). L'action est de nature endocrinienne: elle se produit après greffe du récepteur (LOEB); on la déclanche chez les femelles castrées injectées avec de la progestine après sensibilisation par la folliculine (GOLDSTEIN et TATELBAUM, HISAW et WEICHERT).

On conçoit que sur une muqueuse ainsi préparée l'œuf fécondé arrivant à son contact n'agit pas autrement que le fil et se comporte vis à vis d'elle comme un corps étranger banal; on a pu d'ailleurs transplanter à une Lapine pseudo-gestante des œufs en segmentation pris dans l'oviducte d'une autre Lapine : une grossesse a évolué normalement (HAMMOND, ASDELL et PINCUS).

Il y a plus : une étroite relation quantitative paraît exister entre la masse de parenchyme lutéinique et la préparation de l'endomètre à la nidation : FRAENKEL avait noté qu'il avait d'autant plus de chances d'entraver l'implantation qu'il détruisait plus de corps jaunes (1); JOUBLOT apporte des précisions: il faut laisser au moins deux corps jaunes pour qu'une dentelle se développe chez la Lapine; CORNER (1928) situe le

(1) FRAENKEL pensait qu'un corps jaune pouvait protéger trois œufs; deux corps jaunes, cinq œufs; trois corps jaunes, dix œufs; et quatre corps jaunes, douze œufs.

minimum à 1/2 corps jaune pour avoir la réaction épithéliale. Le dosage de la progestine est fondé sur le principe même qui a présidé à ces dernières recherches : l'Unité-Lapin est la plus petite quantité d'hormone qui, injectée en 5 jours à une Lapine castrée puis sensibilisée par la folliculine, suscite une prolifération endométrale identique à celle du 8^e jour de la grossesse. Les recherches de A. BROUHA (1932-33), faites au Laboratoire d'Alger, ont montré qu'il faut laisser de 1/2 à un corps jaune pour avoir une dentelle, de trois à quatre pour obtenir le déciduome traumatique.

b) ACTION SUR LA SURVIE DE L'ŒUF FÉCONDÉ

Le stimulus lutéinique est indispensable à la survie des œufs fécondés; chez l'Opossum, la castration pratiquée après l'accouplement entraîne l'avortement ou plus généralement la résorption des embryons (HARTMANN 1925); or l'Opossum est un animal aplacentaire et l'action du corps jaune concerne chez lui autre chose que l'implantation.

Chez les Lapines ovariectomisées quelques heures après l'accouplement, ANGEL et VINTEMBERGER, CORNER ont trouvé, de 4 à 7 jours après le coït, des embryons en dégénérescence dans l'utérus; or la nidation a lieu dans cette espèce le 8^e jour. Une étude quantitative a montré que le minimum indispensable pour permettre cette survie ovulaire est de un corps jaune.

Le mécanisme mis en jeu semble être un facteur de nutrition indispensable au métabolisme de l'œuf pendant sa migration à travers la trompe (HARTMANN); VINTEMBERGER a noté qu'après cautérisation lutéinique les œufs trouvés dans l'oviducte étaient entourés d'une couche d'albumine moins épaisse que normalement. La sécrétion des glandes utérines poursuit sans doute la même fin dans l'intervalle de temps qui sépare l'entrée des embryons dans l'utérus de leur implantation (COURRIER et GROS chez la Chatte).

2. — Rôle du corps jaune après la nidation.

Maintien de la grossesse.

Le corps jaune, qui a présidé à la survie de l'œuf fécondé, à sa nidation, reste indispensable pour le maintien et l'évolution de la grossesse. Tous les auteurs s'accordent à reconnaître qu'il est nécessaire dans toutes les espèces étudiées (1) pendant une partie de la gestation. La durée de ce stade est variable d'ailleurs suivant les espèces; chez la Femme et chez le Cobaye, l'ovaire devient assez rapidement inutile comme nous le verrons dans le chapitre suivant.

FRAENKEL a castré des Lapines pleines dans l'intervalle compris entre l'implantation (8^e jour) et le 14^e jour: sur 19 expériences toutes concordent pour montrer que la grossesse est entravée — même résultat dans 52 cas d'ablation totale des corps jaunes; tandis que sur 23 expériences de destructions lutéiniques partielles, 19 gestations ont continué leur évolution.

NISKOUBINA (1909) cautérise les corps jaunes chez cinq Lapines du 7^e au 14^e jour. Dans 4 cas les œufs sont résorbés; dans le 5^e la grossesse évolue normalement; or l'examen histologique de l'ovaire montre que la cautérisation lutéinique a été incomplète.

WEYMEERSCH (1911) expérimentant également sur la Lapine constate dans cinq cas d'ovariotomie au 8^e jour et dans onze cas au 10^e jour que les embryons meurent et sont résorbés sur place.

Depuis ces travaux initiaux, les expériences se sont multipliées : BLAIR BELL et HICK (1909), Mc ILROY (1912), DICK et CURTIS (1912), KNAUS, HAMMOND et MARSHALL chez la Lapine, MULON chez le Cobaye, etc... (voir la revue générale d'ASDELL

(1) Il convient de mentionner ici le fait signalé par LOEB et HESSELBERG (1917) qui ont observé chez une Cobaye pleine, castrée au 7^e jour, une grossesse normale au 18^e jour.

Physiological Review's, 1928). Les résultats concordent donc pour montrer que, dans toutes les espèces, le corps jaune reste indispensable après la nidation. Pendant combien de temps l'ovaire est-il nécessaire ? Cette question sera envisagée dans le chapitre suivant.

3. — **Conclusions.**

Tous les faits relatés dans ce chapitre ont reçu une éclatante confirmation par les expériences d'injections d'hormone lutéinique pratiquées chez des Lapines castrées : dans ces conditions et après sensibilisation folliculaire, on a pu non seulement provoquer les réactions endométrales précédemment décrites (dentelle) et obtenir le déciduome traumatique, mais encore, chez des femelles ovariectomisées dix-huit heures après l'accouplement, permettre la survie des œufs, leur nidation et le maintien de la grossesse jusqu'à terme (ALLEN et CORNER). Des résultats tout aussi remarquables ont été obtenus chez le Rat (HARRIS et PFIFFNER; JOHNSON et CHALLANS). La progestine est bien « l'hormone des mères de famille ».

CHAPITRE III

LA DUREE DE LA PHASE LUTEINIQUE DE GESTATION

Le corps jaune est-il indispensable jusqu'à l'accouchement ou cesse-t-il de fonctionner avant et, dans ce cas, à quel moment ? Problème précis que FRAENKEL avait posé il y a plus de 30 ans, et que de nombreux auteurs ont étudié depuis, sur diverses espèces animales, au moyen de plusieurs techniques. Pour fixer les idées, nous classerons ces méthodes de la façon suivante :

1. — Méthodes morphologiques.
2. — Méthodes physiologiques,
 - a) Castrations et destructions de corps jaunes.
 - b) Pseudo-grossesse chez la Lapine.

Nous envisagerons dans chaque paragraphe les résultats obtenus.

1. — Méthodes morphologiques.

NISKOUBINA (1909) constate que, chez la Lapine, vers le milieu de la grossesse (15^e jour), les corps jaunes montrent des transformations qui lui apparaissent comme des manifestations involutives : en effet ils diminuent de volume, deviennent blanchâtres, s'enfoncent dans le parenchyme ovarien. Histologiquement le tissu lutéinique perd sa disposition radiaire initiale, les cellules sont de taille plus petite; des globules blancs apparaissent, qui deviennent très nombreux au

17^e jour. A cette date, pour l'auteur, toute activité sécrétoire serait tarie.

Sur la même espèce animale, HAMMOND et MARSHALL arrivent à des résultats et à une interprétation toute opposée : « Histologically the corpus luteum remains active... until the very end of pregnancy (30 to 32 days) ».

Les recherches de cytologie montrent que les corps jaunes de grossesse semblent actifs pendant une durée plus longue que ceux des autres catégories de phases lutéiniques : chez la Souris, DEANESLY voit la graisse apparaître douze à dix-huit heures après la rupture folliculaire dans le corps jaune de cycle oestral, quatre à cinq jours plus tard dans celui de pseudo-grossesse; tandis que dans celui de grossesse de fins granules adipeux se déposent d'une manière uniforme au 7^e jour, pour devenir plus volumineux et plus nombreux à partir du 18^e jour, et s'accumuler en lourdes masses dans les vingt-quatre heures qui précèdent l'accouchement. Le même auteur a étudié l'évolution des formations lutéiniques chez la Lapine gestante : 8 jours après l'accouplement, au moment où l'œuf se nide dans l'utérus, le corps jaune a un diamètre de 2,57^{mm}; ses cellules ont atteint la taille maxima; des granules de graisse osmique sont uniformément distribués dans le cytoplasme; au 14^e jour post-coïtum, le corps jaune mesure 2,9^{mm}, et l'on note une grosse différence avec le stade précédent dans la répartition des amas adipeux; on observe une tendance à la localisation périphérique des boules de graisse qui vont devenir de plus en plus denses et grossières à la fin de la gestation.

L'évolution serait la même chez le Chat.

Cet ensemble de constatations suggère à l'auteur l'hypothèse que l'activité sécrétoire du corps jaune déclinerait à partir du milieu de la grossesse bien qu'une activité réduite, variable suivant les individus, puisse continuer pendant les deux dernières semaines; mais les arguments invoqués sont

bien fragiles et DEANESLY et PARKES déclarent (1931) : « it has been usual to consider an accumulation of histologically stainable fats and lipoids in the lutein cells... as a mark of regression, but a study of corpora lutea belonging to different species suggests that this view needs qualifications ». On sait du reste que les examens cytologiques les plus minutieux ne nous renseignent que grossièrement sur le métabolisme cellulaire intime. Il est inutile d'insister davantage sur les imperfections de la méthode.

2. — Méthodes physiologiques.

a) CASTRATION ET DESTRUCTION DE CORPS JAUNES

C'est la technique paraissant à priori la plus logique pour trancher le problème. Les interventions ont été pratiquées à différents stades et chez plusieurs espèces ; les résultats qu'elles ont donnés peuvent être rangés, pour la clarté de l'exposé, en deux groupes :

Le premier groupe concerne les cas dans lesquels la castration ou la destruction des corps jaunes, effectuée pendant la deuxième partie de la grossesse, n'a pas provoqué l'avortement ; devant ces faits les auteurs ont été conduits à admettre que le corps jaune n'est pas fonctionnel jusqu'à l'accouchement.

Le deuxième groupe concerne les cas dans lesquels la castration ou la destruction des corps jaunes, effectuée pendant la deuxième partie de la grossesse, a provoqué l'avortement ; devant ces faits les auteurs ont été conduits à admettre que le corps jaune est fonctionnel jusqu'à l'accouchement.

I. — Premier groupe : Nous envisageons séparément les différentes espèces.

Lapine. — Pour FRAENKEL (1901, 1903-04) les corps jaunes ne seraient plus indispensables à partir du 20^e jour ; tandis

que leur ablation faite entre le 14^e et le 18^e jours entrave la grossesse, pratiquée après le 20^e elle s'est montrée quelquefois dénuée d'influence nocive; en particulier dans l'expérience 25 de 1904, l'auteur a opéré une Lapine au 21^e jour après le coït et détruit par cautérisation, dit-il, *tous les corps jaunes* (3 dans l'ovaire gauche et 2 dans l'ovaire droit); trois jours après l'intervention l'animal meurt et ses cornes utérines renferment des œufs qui ont continué leur développement. Il y a six fœtus, quatre à gauche et deux à droite. Ce fait permettrait de supposer qu'il devait rester un corps jaune fonctionnel épargné au cours de la cautérisation de l'ovaire gauche.

MAGNUS (1902) fixe le terme de la nécessité lutéinique vers la même date.

Les auteurs suivants sont amenés à établir une limite plus précoce :

C'est le 15^e jour pour LANE CLAYPON et STARLING.

SKROBANSKY (1904) a vu, dans un cas, la gestation évoluer normalement après ovariectomie bilatérale effectuée entre 10 et 15 jours après le coït fécondant. « Il n'attache cependant à ce cas aucune importance exceptionnelle », d'après WEYMEERSCH.

KLEINHAUS et SCHENK (1907) ont noté que la gravidité avait continué normalement malgré la destruction des corps jaunes au thermocautère ou à la pince à dissection. Sur 25 expériences d'exérèse lutéinique, la gestation a continué dans six cas à savoir : deux cas au 9^e jour, un cas au 11^e et trois cas au 13^e jour. Le corps jaune ne serait donc plus nécessaire à partir du 9^e jour.

NISKOUBINA (1909), s'appuyant sur ses études morphologiques, pensait que le corps jaune devait cesser d'agir vers le 15^e jour environ; elle observe chez deux Lapines dont elle avait cautérisé les corps jaunes au 14^e jour et au 15^e jour que la grossesse n'a pas été entravée.

En 1910, FRAENKEL enlève chez une femelle pleine au 16^e jour un ovaire, laissant l'autre dépourvu de corps jaune en place; au 22^e jour, il note quatre régressions d'œufs et une grossesse persistante (n° 5). Mais l'ovaire conservé a-t-il été examiné histologiquement en coupes sériées? L'auteur ne le dit pas.

Remarquons que ces expériences prêtent à la critique : il s'agit le plus souvent de cautérisation de corps jaunes et aucun contrôle histologique n'a permis de vérifier qu'il ne reste plus de tissu lutéinique. Honneur à la haute conscience scientifique de FRAENKEL qui, après 10 ans de recherches, a eu la sagesse d'écrire : « Zur einflussdauer des gelben körpers auf die Schwangerschaft des Kaninchens, bin ich heute so wenig wie in der ersten Arbeit in der Lage präzise Angaben zu machen ».

Chienne. — MARSHALL et JOLLY (1906) estiment que le corps jaune n'est pas indispensable pendant toute la gestation.

Cobaye. — HERRICK (1928); COURRIER, KEHL et RAYNAUD (1929), constatent que la castration à partir d'un certain stade n'entraîne pas l'avortement. BOTTAZZI (1933) (1) fixe au 26^e jour le terme de la nécessité lutéinique, alors que l'accouchement survient normalement vers le 68^e.

Femme. — ESSEN-MOLLER (1904); BLAIR-BELL (1920); ALLEN, PRATT et DOISY (1925), ASK-UPMARK (1926) rapportent des cas où la grossesse a évolué malgré l'ovariectomie assez précoce.

2. — Deuxième groupe : Espèces dans lesquelles la castration ou la destruction des corps jaunes effectuée pendant la deuxième partie de la grossesse a provoqué l'avortement.

Lapine. — BLAIR-BELL et HICK (1909) observent que l'ablation des ovaires au 20^e jour entraîne l'interruption de la grossesse. Mc ILROY (1912) obtient ce dernier phénomène par

(1) L'A. dimostra che nella cavia la ovariectomia totale, praticata dopo 26-27 giorni circa della'accoppiamento, non impedisce il normale svolgimento della gravidanza (Conclusions de l'auteur).

castration au 16^e et au 21^e jours. HARRIS, CORNER soutiennent la même opinion. HAMMOND et MARSHALL (1925) apportent une étude détaillée :

Castration au 10^e jour : Résorption constatée au 13^e.

Castration au 10^e jour : Résorption constatée au 15^e.

Castration au 16^e jour : Avortement.

Castration au 17^e jour : Résorption.

Castration au 17^e jour : Résorption.

Castration au 20^e jour : Expulsion 28 heures après l'opération.

Castration au 24^e jour : Expulsion 39 heures après l'opération.

Castration au 27^e jour : Expulsion 52 heures après l'opération.

ASDELL (1928) « has shelled out the corpora lutea — an easy operation in this species — in six rabbits at twenty days and the pregnancy terminated in each case ». Des expériences de contrôle de cautérisation de parenchyme ovarien entre les corps jaunes n'ont pas interrompu la gestation.

KNAUS (1930) extirpe les corps jaunes dans la deuxième moitié de la grossesse et provoque ainsi l'avortement en moins de quarante-huit heures.

« Dabei machte die gesonderte Exstirpation der Corpora lutea Keinerlei Schwierigkeiten, da sich diese deutlich vom benachbarten Ovarialgewebe abheben und sich aus diesem leicht ausschälen lassen. » Il ajoute plus loin :

« Die Exstirpation des Corpus luteum hat beim Kaninchen ausnahmslos die Unterbrechung der Schwangerschaft zur Folge ».

Enfin KLEIN (1932) reprenant ces techniques, confirme les résultats précédents.

Cobaye. — MULON a interrompu la gestation par ovariectomie au 54^e jour (!). DEALS obtient des résultats semblables, d'après PARKES.

Vache. — HESS, WESTER, SCHMALTZ, d'après PARKES.

Spermophile. — DRIPS (1919), d'après PARKES.

Chèvre. — DRUMMOND-ROBINSON et ASDELL (1926) enlevant les corps jaunes dans cinq cas au 3^e mois et dans trois cas au 4^e (la grossesse dure normalement 5 mois) n'ont constaté qu'une seule persistance de gestation : or l'examen soigneux des ovaires montra qu'un corps jaune avait été épargné.

Souris. — HARRIS et CORNER, PARKES. Ce dernier emploie une technique très originale : chez une femelle stérilisée unilatéralement au moyen des rayons X et devenue pleine par la suite, l'ablation de l'ovaire non irradié et fonctionnel interrompt la grossesse, tandis que l'ablation de l'ovaire stérilisé et ne contenant pas de corps jaune n'a pas d'influence abortive.

Tels sont les faits. Ils sont à première vue aussi nombreux que discordants. Pourtant, à les considérer d'assez près, on parvient à une conception plus claire : on est conduit à ranger les femelles de Mammifères en deux groupes :

1°) Chez certaines espèces (Cobaye, Femme), l'ovaire n'est pas indispensable jusqu'à l'accouchement.

2°) Chez la Lapine, la Souris, etc..., la castration à tous stades interrompt la gravidité. Mais il convient dans ce dernier cas d'être prudent dans l'interprétation des résultats ; *on n'a pas le droit d'en conclure que le corps jaune est ici indispensable jusqu'au part.* La méthode employée introduit un facteur traumatique dont il faut tenir grand compte car il peut à lui seul expliquer l'avortement qu'il serait alors erroné d'attribuer à la brusque déficience lutéinique. Ainsi KLEINHAUS et SCHENK avaient constaté, au cours d'expériences témoins, que le fait d'ouvrir l'abdomen d'une Lapine pleine sans même toucher à l'ovaire avait été suivi d'arrêt de la grossesse ; et ils avaient insisté sur la sensibilité de cet animal. Certes les auteurs qui, dans ces dernières années, ont soutenu que la présence de l'ovaire est indispensable jusqu'à

l'accouchement, ont multiplié les expériences, s'entourant des précautions les plus minutieuses, réduisant le traumatisme au minimum, pratiquant des épreuves de contrôle qui témoignaient de leur habileté opératoire. Mais le doute subsiste appuyé sur les espèces (Cobaye, Femme) dans lesquelles la castration n'entraîne pas l'avortement. On ne peut pas admettre sans complément d'information l'existence d'un fossé entre la physiologie de la grossesse chez la Lapine et la physiologie de la grossesse chez le Cobaye. Du reste les expériences relatées par MULON et par DEALS, en contradiction avec celles, nombreuses, effectuées depuis, montrent clairement l'influence abortive qu'exerce le traumatisme chez une espèce où de toute évidence le corps jaune n'est pas indispensable jusqu'à l'accouchement. Bien plus troublant est le fait récent apporté par ALLEN et CORNER (1929) : chez des Lapines ovariectomisées 18 heures après l'accouplement, l'administration quotidienne de progestine permet l'évolution normale de la gravidité jusqu'au terme ; point n'est besoin de fournir l'hormone lutéinique jusqu'à la 4^e semaine car, dans les 2 cas où les injections furent interrompues au 20^e jour, tout se passa aussi bien que lorsqu'elles furent poursuivies jusqu'au 30^e. Or c'est chez la Lapine que, par le nombre et par leur rigueur, les expériences de castration semblaient apporter la preuve du rôle fonctionnel des corps jaunes jusqu'à la fin de la gestation.

Retenons que les expériences de castrations, de destructions lutéiniques ne sauraient apporter, à elles seules, la solution du problème qui nous occupe.

b) PSEUDO-GROSSESSE CHEZ LA LAPINE

Nous avons déjà parlé du dispositif expérimental qui permit à BOUIN et ANCEL d'obtenir chez la Lapine, animal à ponte provoquée, une phase lutéinique en l'absence de gestation : l'accouplement d'une femelle en rut avec un mâle stérile par vaso-ligature provoque une rupture des follicules

et leur transformation en corps jaunes; sous l'influence de ces derniers, l'épithélium utérin prolifère et crée une véritable « dentelle » endométrale : cette *phase évolutive*, manifestation d'activité lutéinique, atteint son apogée au 7^e jour.

Puis survient une *phase involutive* : un fragment d'utérus prélevé au 10^e jour montre encore une dentelle richement frangée; mais l'examen cytologique de l'épithélium révèle des processus de dégénérescence : fragmentation amitotique des noyaux et évolution syncytiale. Or la signification physiologique classiquement attribuée à la division directe donne à penser qu'il y a là un signe avant-coureur du processus régressif qui ne va pas tarder à se préciser.

L'involution est manifeste au 14^e jour : le volume de l'utérus a diminué. Les invaginations épithéliales regressent à partir de leurs extrémités profondes et s'oblitérent. Les figures d'amitose sont encore nombreuses.

Au 16^e jour, les bourrelets endométraux se sont affaïsés et les invaginations épithéliales ont presque complètement disparu. L'épithélium diminue d'épaisseur et les processus amitotiques cessent. Il y a une abondante diapédèse de globules blancs qui s'amassent autour des invaginations glanduliformes et tombent ensuite dans la lumière.

Au 19^e jour, les cornes ont repris leur volume et leur aspect normaux. L'épithélium s'est aminci et la plupart des noyaux ont disparu par dégénérescence; ceux qui restent se sont disposés sur une seule couche. Les globules blancs sont très abondants et résorbent les détritüs.

Au 25^e jour, tout est terminé.

Il faut bien signaler que BOUIN et ANCEL n'ont jamais cherché à tirer de leurs magnifiques recherches une conclusion quelconque au sujet de la durée fonctionnelle des corps jaunes au cours de la grossesse. Ils ont envisagé le déterminisme des modifications utérines nécessaires à la nidation de l'œuf chez la Lapine; l'étude morphologique a été reprise et confirmée par DES CILLEULS (1914), leur élève.

Ces recherches ne peuvent apporter une solution au problème qui nous occupe, car :

1°) Pour prouver que la phase involutive dépend de la cessation d'activité lutéinique, il faudrait montrer que la persistance sécrétoire des corps jaunes empêche cette régression de la dentelle.

2°) Quand bien même la proposition précédente serait exacte, cela ne prouverait rien au sujet de la durée fonctionnelle des corps jaunes pendant la grossesse. HAMMOND et MARSHALL concluent de leurs études morphologiques que le rythme évolutif des corps jaunes est plus rapide pendant la pseudo-gestation que pendant la gestation. Il fallait étudier les transformations endométrales pendant la grossesse; c'est ce que notre artifice de ligature tubaire unilatérale nous a permis de réaliser.

CONCLUSIONS

On sait que le corps jaune de gestation est indispensable :

- 1° — A la survie de l'œuf fécondé,
- 2° — A la préparation de l'endomètre en vue de la nidation,
- 3° — Au maintien de la grossesse après cette implantation.

On ignore jusqu'à quel moment de la grossesse le corps jaune est nécessaire chez la Lapine en particulier; les techniques utilisées pour le connaître (castrations inaugurées par FRAENKEL et morphologie lutéinique), *laissent place au doute*. Quels que soient le nombre, la minutie et la valeur des travaux effectués à l'aide de ces méthodes ils ne peuvent apporter de solution définitive. Il fallait inaugurer *d'autres techniques* permettant de serrer le problème de plus près : c'est ce que nous avons tenté.

DEUXIEME PARTIE

RECHERCHES ORIGINALES

Généralités

CHAPITRE I. — Tests morphologiques utilisés au niveau
de la corne stérile chez une Lapine
gestante unilatéralement.

CHAPITRE II. — Utilisation du test physiologique du
maintien de la grossesse.

RECHERCHES ORIGINALES

Généralités : Principe de nos techniques et notions de physiologie génitale chez la Lapine.

Nous avons limité nos recherches à l'étude de la phase lutéinique de gestation chez la Lapine qui est l'animal de choix pour ce genre d'investigations :

En effet, le coït, nettement observable, est suivi dans un rapport chronologique quasi-mathématique de la ponte ovulaire (ponte provoquée); 10 à 12 heures après l'accouplement les ovocytes sont expulsés des follicules et les corps jaunes se forment alors. On sait donc dans chaque expérience à quel stade, à quelle heure de la grossesse on se trouve.

Les travaux de nos prédécesseurs ont mis au point l'influence du stimulus lutéinique sur les réactions endométrales:

1° Epithéliale et spontanée : Dentelle (1).

2° Conjonctive et provoquée : Déciduome.

On possède là des test précieux; nous les avons utilisés pour juger de l'activité des corps jaunes pendant la grossesse.

Nous avons également mis à profit les recherches effectuées chez cette espèce au point de vue de l'antagonisme humoral ovarien, sujet sur lequel nous avons acquis une certaine expérience personnelle.

Nous nous sommes appuyé sur les résultats qui, de façon concordante, ont montré, ces dernières années, l'influence

(1) La dentelle peut être plus ou moins richement frangée et nous distinguons dentelle + + +, dentelle + +, dentelle +, nous inspirant de la terminologie d'auteurs américains. La dentelle + + + est celle qui existe normalement au 7^e jour après l'accouplement.

abortive de la castration à tous stades dans cette espèce, pour effectuer des contre-épreuves; les notions sur l'activité et le dosage des extraits de progestine nous en ont fourni les moyens.

Voici des données intéressantes de physiologie sexuelle chez cet animal:

La ponte provoquée survient 10 heures environ après l'accouplement; la première segmentation de l'œuf a lieu à la fin du premier jour.

A la 80^e heure les embryons pénètrent dans la cavité utérine et les blastocytes flottent libres dans le cavum jusqu'au 8^e jour, date de leur implantation.

La durée de la grossesse est de 30 à 32 jours (de 27 à 35 pour TESSIER 1817; HAMMOND et MARSHALL, dans leurs tables, donnent un pourcentage maximum d'accouchement au 32^e jour, qui décroît ensuite brusquement pour devenir pratiquement nul après le 34^e jour).

Dans nos expériences nous avons compté comme premier jour de la grossesse celui qui suit le coït fécondant.

Les interventions, le plus souvent effectuées par M. COURRIER, ont été réalisées:

- 1°. Pour la plupart par voie dorsale, très pratique, diminuant les risques d'infection, créant un traumatisme minime.
- 2°. Quelques-unes par laparotomie médiane.

Nous rangeons nos recherches en deux chapitres:

Le premier concerne les expériences fondées sur le principe que l'activité lutéinique exerce une influence spécifique sur la muqueuse utérine : nous nous sommes attaché à mettre en évidence ces réactions endométrales dans les cornes stériles de Lapines unilatéralement pleines à des stades successifs de la gestation, dans le but de déterminer à quel moment cesse le stimulus lutéinique.

Le second concerne les expériences fondées sur le postulat que le maintien de la gravidité est soumis à d'étroites conditions humorales : nous avons cherché par quelles perturbations bien définies apportées dans l'équilibre des hormones ovariennes à des phases variées, l'évolution de la grossesse est mise en échec, dans le but de déterminer jusqu'à quel moment la progestine est nécessaire.

3- Niveau sélective (niveau 3)

Le niveau sélective (niveau 3)

Le niveau sélective (niveau 3) : Dépendance expérimental
en niveau d'un RI plus le 6. jour d'une pseudo-



CHAPITRE PREMIER

TESTS MORPHOLOGIQUES UTILISES AU NIVEAU DE LA CORNE STERILE CHEZ UNE LAPINE GESTANTE

PRINCIPE DE LA TECHNIQUE

On pratique après l'accouplement (1) une ligature tubaire unilatérale, dans l'intervalle de temps qui sépare la ponte ovulaire de l'arrivée des embryons dans l'utérus. On a ainsi une femelle gestante dont une seule corne est gravide; la corne stérile peut être utilisée pour l'étude des réactions endométrales caractéristiques des hormones ovariennes, sans qu'on soit gêné par la présence des masses foeto-placentaires.

Sous l'influence du stimulus lutéinique la muqueuse utérine d'une Lapine en pseudo-grossesse accuse, on le sait, des transformations et des potentialités singulièrement nettes dans son épithélium et dans son chorion. On distingue :

1°) une réaction épithéliale spontanée : prolifération « en dentelle ».

2°) une réaction conjonctive provoquée : déciduome traumatique.

Nous avons recherché, dans la corne stérile, comment se comportent ces deux réactions aux différents stades de la grossesse unilatérale. Et nous avons été conduit parfois à

(1) Parfois la ligature tubaire a été posée avant l'acceptation du mâle.

effectuer des séries d'expériences destinées à préciser la valeur des tests que nous utilisons.

1° REACTION EPITHELIALE.

a) Evolution normale de l'endomètre au cours de la grossesse. Comparaison avec son évolution au cours de la pseudo-grossesse.

SCHÉMA D'EXPÉRIENCE. — Des femelles en gestation unilatérale sont sacrifiées à des moments différents et choisis de façon à constituer une série de stades successifs. On étudie chaque fois soigneusement l'aspect de l'endomètre dans la corne stérile. On compare cette évolution à celle qui survient au cours de la pseudo-grossesse (notre technique de pseudo-grossesse diffère un peu de celle de BOUIN et ANCEL : la Lapine est accouplée avec un mâle normal; une ligature bilatérale des oviductes est effectuée avant ou après le coït).

PROTOCOLES D'EXPÉRIENCES. — *Grossesses unilatérales.* — (Consulter également les expériences de déciduomes expérimentaux (1).

Lapine 13. Femelle dont l'oviducte droit a été ligaturé le 12 février 1929. Mise au mâle le 17 avril (la ponte est vérifiée le 18 avril). Elle est sacrifiée le 5 mai (*au 18^e jour de sa grossesse*); les ovaires renferment des corps jaunes jaunâtres et de petits follicules. Le vagin se contracte. Les mamelles sont bien développées, mais n'ont pas de lait.

La corne gauche est gravide; elle contient 3 fœtus vivants de 2 cm. 7 et un fœtus mort.

(1) Elles nous ont donné une notion précise de l'évolution macroscopique de la corne stérile : nous pouvions comparer l'aspect de l'utérus sur l'animal sacrifié à l'aspect observé six jours plus tôt au moment du passage du fil.

(2) On s'en assure par une laparotomie qui montre, à la surface de l'ovaire, les stigmas révélateurs de la rupture récente des follicules.

La corne droite est stérile; on en prélève un fragment pour l'examen microscopique: les bourrelets utérins commencent à s'affaïsser, ils sont courts et trapus; la dentelle a presque entièrement disparu; les glandes sont peu nombreuses, ne descendant pas profondément; le chorion est légèrement œdématié et vascularisé.

Au fort grossissement l'épithélium, assez épais, présente des noyaux en chapelets amitotiques, souvent en pycnose.

Lapine 12. Femelle dont l'oviducte droit a été ligaturé le 12 février 1929. Elle accepte le mâle le 24 avril (la ponte est vérifiée le 25). Elle est sacrifiée le 13 mai (*au 19^e jour de sa grossesse*). Les ovaires renferment des corps jaunes jaunâtres; le vagin se contracte très bien; les mamelles sont développées, mais n'ont pas de lait.

La corne gauche est gravide; elle contient 5 petits vivants de 3 cm.

La corne droite est stérile: à l'examen histologique l'endomètre est encore déchiqueté par une dentelle dont les franges sont en voie d'involution (dentelle ++, moins régressée que chez la Lapine 13).

Dans le chorion les capillaires deviennent plus nombreux et leur lumière plus large.

L'épithélium est épais, présentant des noyaux en amitose et en pycnose; au pôle apical on distingue par endroits une bordure en brosse très nette.

Lapine 11. Femelle dont l'oviducte droit a été ligaturé le 12 février 1929. Mise au mâle le 23 février; on constate le jour suivant qu'elle a très nettement pondu. Sacrifiée le 16 mars (*au 21^e jour de sa grossesse*): les ovaires renferment des corps jaunes blanchâtres et des follicules. Le vagin se contracte bien. Les glandes mammaires sont très développées.

La corne gauche est gravide; elle renferme 7 petits vivants de 5 cm.

La corne droite est plus grosse que celle des Lapines précédentes; on en prélève un fragment en vue d'un examen histologique: la lumière est encore étroite; les bourrelets endométriaux commencent à s'affaïsser, ils sont volumineux. Le chorion est intensément vascularisé, œdémateux. L'épithélium est épais, cloisonné par des membranes en territoires cytoplasmiques contenant des noyaux en chapelets amitotiques; par endroits on observe au pôle apical une formation ciliaire. Les glandes sont courtes et étroites.

Lapine 14. Femelle dont l'oviducte droit a été ligaturé le 13 février 1929. Prend le mâle le 23 février. Elle est sacrifiée le 19 mars

(au 24^e jour de sa grossesse). Les ovaires renferment des corps jaunes blanchâtres et des follicules assez gros. Le vagin se contracte intensément. Les glandes mammaires sont très développées.

Dans la corne gauche, un fœtus vivant de 7 cm. et des fœtus macérés.

La corne stérile est volumineuse, très congestionnée, sa lumière est large. A l'examen histologique la musculature est épaisse, les bourrelets endométriaux sont affaissés et limitent un vaste cavum. Le chorion est œdématisé, très vascularisé. L'épithélium est très épais; on y observe des limites cellulaires qui séparent des territoires multinucléés avec des chapelets amitotiques. Au pôle apical, une bordure en brosse d'une magnifique netteté. Des placards cellulaires renfermant des noyaux en pycnose se détachent et tombent dans la lumière. Les glandes dépassent rarement la limite inférieure de l'épithélium et sont peu nombreuses dans le tissu conjonctif, leurs lumières sont larges souvent remplies d'un magma éosinophile. L'aspect est très spécial.

Lapine 172. Prend le mâle le 28 novembre 1933. Le 29, on constate l'existence de pontes sur l'ovaire et on ligature l'oviducte droit. On la sacrifie le 28 décembre (au 30^e jour de sa grossesse). Les ovaires renferment des follicules mûrs; les corps jaunes de grossesse se retrouvent mais sont très involués.

La corne gauche renferme 4 petits vivants de 10 à 11 cm.

La corne droite, stérile est énorme, violacée; elle présente des contractions intenses; sectionnée à son extrémité distale elle s'est brusquement rétrécie avec force pour présenter une longueur égale à sa largeur. Pour mettre en évidence les contractions, point n'est besoin d'un artifice expérimental; le simple examen suffit.

En coupe, sa lumière est large; pas de bourrelets endométriaux; le chorion présente des fibres collagènes dissociées par l'œdème et des capillaires nombreux et larges; il est bourré de cellules migratrices.

L'épithélium a encore par endroits l'aspect syncytial avec bordure en brosse. Il est en voie de remaniement, peu épais; il desquame par blocs. Les glandes sont moins dilatées; leur revêtement offre des images de multiplication par mitoses qui servent à régénérer l'épithélium superficiel. De toutes parts affluent des polynucléaires qui gagnent l'épithélium, la lumière des glandes et tombent dans le cavum utérin. L'hypertrophie de la musculature est très forte.

GROSSESSE UNILATÉRALE : CORNE STÉRILE

AGE DE LA GESTATION	LAPINE N°	RÉSULTATS
11° j.	Lapine 46	Dentelle + + + (début de la phase 2)
14° j.	Lapine 44	Dentelle + + (phase 2) microphotographie
18° j.	Lapine 43	Dentelle + + (phase 2)
18° j.	Lapine 13	Dentelle + (phase 2) microphotographie
19° j.	Lapine 12	Dentelle + + (phase 2) microphotographie
21° j.	Lapine 11	Début de la phase 3
24° j.	Lapine 14	Phase 3 (microphotographies)
26° j.	Lapine 39	Phase 3
30° j.	Lapine 172	Fin de la phase 3

N. B. — Les lapines 46, 44, 43 et 39 ont été utilisées pour la réaction déciduale; dans les 4 expériences un fragment de corne stérile a été prélevé loin du fil sur l'animal sacrifié.

— Pour la signification des phases 2 et 3 voir p. 43-44.

Pseudo-grossesse.

Lapine 25. Prend le mâle le 30 décembre 1928. Elle avait eu au préalable les deux oviductes ligaturés le 19 novembre. On la sacrifie le 15 janvier (*au 16° jour de sa pseudo-grossesse*). Les ovaires renferment des corps jaunes en involution et de gros follicules. Les glandes mammaires sont bien développées, sans lait.

A l'examen histologique des cornes utérines, les bourrelets endométriaux sont déjà affaïsés (Dentelle +). On note une vascularisation du chorion. Peu de glandes, d'ailleurs assez courtes. L'épithélium n'est pas très épais; on y trouve des chapelets amitotiques et des pycnoses. Abondante diapédèse de leucocytes qui gagnent l'épithélium et les invaginations glanduliformes.

Lapine 18. Prend le mâle le 15 mai 1929. Le 16, on constate l'existence de stigmas sur l'ovaire, preuves des pontes; on ligature les 2 ovi-

ductes. La femelle est sacrifiée le 31 mai (*au 16^e jour de sa pseudo-grossesse*). Les glandes génitales renferment d'anciens corps jaunes et des follicules volumineux. Les glandes mammaires sont bien développées.

L'aspect histologique des glandes utérines ressemble beaucoup à celui de la Lapine 25. Les bourrelets endométraux font encore une saillie appréciable dans la lumière; ils présentent quelques incisures glanduliformes (dentelle +). Le chorion est vascularisé de façon assez marquée. L'épithélium est bas, sans trace de limite cellulaire; on y observe quelques chaînes de noyaux qui témoignent des amitoses passées et quelques pycnoses. On note également un afflux leucocytaire.

Lapine 16. Prend le mâle le 5 mai 1929. Le 7, on trouve sur l'ovaire des follicules hémorragiques et de jeunes corps jaunes. On ligature les deux oviductes: la Lapine est en état de pseudo-grossesse.

Le 21 mai (*au 16^e jour de cette pseudo-gestation*) on prélève un fragment de corne droite; l'endomètre a le même aspect que chez les deux Lapines précédentes (dentelle +).

Le 25 mai (*au 20^e jour de la pseudo-grossesse*) on sacrifie l'animal. L'ovaire renferme, à côté des corps jaunes en régression, des follicules en croissance. Le vagin se contracte bien. L'examen histologique de la corne gauche montre des bourrelets très affaîssés sans toutefois indiquer que le retour au repos est complet. L'épithélium notamment est encore syncytial avec des chapelets nucléaires, des pycnoses. La vascularisation du chorion diminue.

Lapine 15. Femelle opérée le 13 février 1929; on enlève à droite et à gauche un fragment d'oviducte, créant ainsi une solution de continuité bilatérale des trompes. Accepte le mâle le 13 avril. Elle est en pseudo-grossesse.

Le 1^{er} mai (*au 18^e jour de cette pseudo-grossesse*), on prélève à droite un fragment de corne. A l'examen histologique on observe une involution des bourrelets endométraux, trapus, de contours réguliers. Le chorion est encore œdématisé et vascularisé. Les glandes sont rares et courtes. L'épithélium s'aplatit; il est encore syncytial. On rencontre de nombreux polynucléaires qui se rassemblent dans la lumière.

Le 6 mai (*au 23^e jour*), l'utérus est rentré au repos. Un épithélium cylindrique simple borde à nouveau la lumière.

PSEUDO-GROSSESSE

AGE DE LA PSEUDO- GROSSESSE	LAPINE N°	RÉSULTATS
16° j.	Lapine N° 25	Dentelle + (fin)
16° j.	Lapine N° 18	Dentelle + (fin) microphotogra- phie.
16° j.	Lapine N° 16	Dentelle + (fin)
18° j.	Lapine N° 15	Bourrelets endométraux affaissés.
20° j.	Lapine N° 16 voir plus haut	Bourrelets endométraux affaissés.
23° j.	Lapine N° 15 voir plus haut	Repos.

RÉSULTATS. — La corne stérile d'une Lapine en gestation unilatérale subit une évolution qu'on peut schématiser de la façon suivante :

Macroscopiquement, on distingue 3 phases :

1°) au début de la grossesse, notamment au 5° jour, la corne *est grosse et congestionnée*.

2°) à partir du 11° jour, elle pâlit, diminue de volume et *semble en voie d'involution*. Mais dès le 18° jour sa taille s'est à nouveau accru.

3°) après le 20° jour, elle subit une *hypertrophie croissante*, devient *énorme*, prend une *teinte violacée* et présente spontanément des *contractions intenses* : cette phase est nette au 24° jour et va s'accuser jusqu'au moment de l'accouchement.

Microscopiquement, ces 3 phases se retrouvent et chacune d'elles se caractérise par des transformations morphologiques typiques :

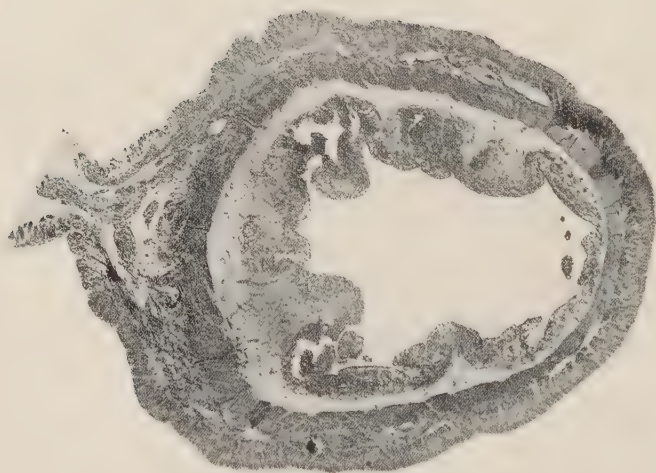
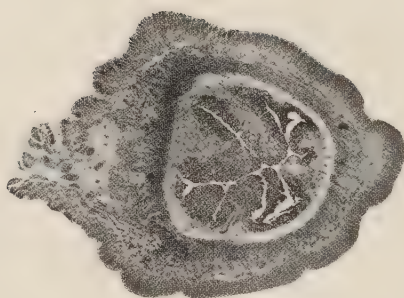
1°) au cours de la première phase des processus d'active prolifération mitotique épithélio-glandulaire dilacèrent la muqueuse en une dentelle; des bourrelets endométraux richement frangés font saillie dans la lumière tandis que le chorion se vascularise.

2°) La deuxième phase est marquée par des processus d'involution générale, mais qui frappent plus particulièrement l'épithélium superficiel et les invaginations glanduliformes. L'épithélium se transforme en un syncytium multinucléé et ses noyaux se fragmentent par division directe, constituant le plus souvent de véritables chapelets. Des pycnoses surviennent. Les invaginations glanduliformes de la muqueuse disparaissent. A mesure que ces phénomènes évoluent, la dentelle régresse et disparaît. La fin de cette phase est marquée par un accroissement de taille générale de la corne et de son myomètre.

3°) La troisième phase est caractérisée par une hypertrophie qui porte sur la muqueuse et sur la musculuse et qui s'accroît à mesure que l'on approche du terme :

La lumière de l'utérus est de plus en plus large. La muqueuse présente désormais des bourrelets affaissés. L'examen soigneux de l'épithélium superficiel y révèle l'existence de remaniements intenses. Au 24^e jour, il est devenu très épais et s'est transformé en territoires syncytiaux nettement délimités dans lesquels les noyaux se fragmentent en chapelets. Au pourtour de la lumière on trouve une bordure en brosse d'une magnifique netteté. Des îlots épithéliaux font hernie dans le cavum, puis se détachent, rappelant assez l'évolution du trophoderme placentaire. Les glandes, moins nombreuses qu'au début de la gestation, se dilatent; elles sont peu profondes au 24^e jour, englobées pour la plus grande partie de leur trajet dans le massif épithélial. Le chorion est très vascularisé. La musculuse s'hypertrophie et son seul aspect morphologique témoigne de son activité contractile.

Le développement du myomètre et la congestion du chorion vont se poursuivre dans la dernière semaine de la gestation, mais l'épithélium s'amincit; les glandes paraissent se dégager et se rencontrent profondément enfoncées dans le conjonctif. Avant l'accouchement, la corne stérile au 30^e jour



Microscop. 4. L'apine (1) : (longue striée chez 1
 l'apine en position verticale 12 jours après 1
 vol. L'apine est en phase involutive, après sa
 diminution réduite, la dentelle caractéristique se
 reconstruit bien décomposée (dentelle 1).

Microscop. 4. L'apine (1) : (longue striée chez 1
 l'apine en position verticale 12 jours après 1
 vol. L'apine est en phase involutive, après sa
 diminution réduite, la dentelle caractéristique se
 reconstruit bien décomposée (dentelle 1).

Microscop. 4. L'apine (1) : (longue striée chez 1
 l'apine en position verticale 12 jours après 1
 vol. L'apine est en phase involutive, après sa
 diminution réduite, la dentelle caractéristique se
 reconstruit bien décomposée (dentelle 1).

pect typique de la troisième phase de la grossesse: des bourrelets courts et rectilignes limitent une large lumière, le chorion est intensément vascularisé; les glandes sont profondes et larges, l'épithélium épais, séparé en territoires multinucléés par des limites bien visibles, offre à son extrémité supérieure une bordure en brosse. Les produits hypophysaires n'ont apporté aucune perturbation dans l'évolution de la corne stérile qui s'est effectuée normalement; en particulier la dentelle endométrale a disparu comme à l'ordinaire. (Voir microphoto).

D'autres expériences ont été réalisées; mais l'administration de produits hypophysaires ayant provoqué la résorption des embryons, nous n'avons pas cru devoir en tenir compte. Pour affirmer notre résultat un petit nombre d'expériences faites en toute rigueur et concordantes suffisent.

Pseudo-grossesses.

Lapine 29. Jeune femelle mise au mâle le 8 décembre 1929. Le 9 décembre on trouve sur les ovaires les stigmas qui signent les pontes et on ligature les deux oviductes: la Lapine est en état de pseudo-grossesse. Le 12 décembre (*au 4^e jour après le coït*) on commence à injecter quotidiennement 6 cc d'hypophyse et l'on poursuit cette administration d'extraits jusqu'au 23 décembre. On sacrifie l'animal le 24 (*au 16^e jour de la pseudo-grossesse*). On trouve des ovaires « mûrifor-mes » (1) avec des corps jaunes de toutes couleurs. A l'examen histologique, les cornes utérines sont au stade d'involution épithélio-glandulaire. Mais les bourrelets, encore assez finement découpés, sont élancés (dentelle ++); ils ressemblent plus à ceux d'une gestation unilatérale à cette date qu'à ceux d'une pseudo-grossesse normale au même moment (comparer avec la Lapine 18). On trouve dans l'épithélium des chapelets nucléaires amitotiques et des pycnoses. La *dentelle a été prolongée*, mais on peut prédire qu'elle ne va pas tarder à disparaître.

(1) Nous traduisons ainsi le terme « mulberry », employé par les Américains, qui indique bien l'aspect des ovaires après injection des produits gonadotropes.

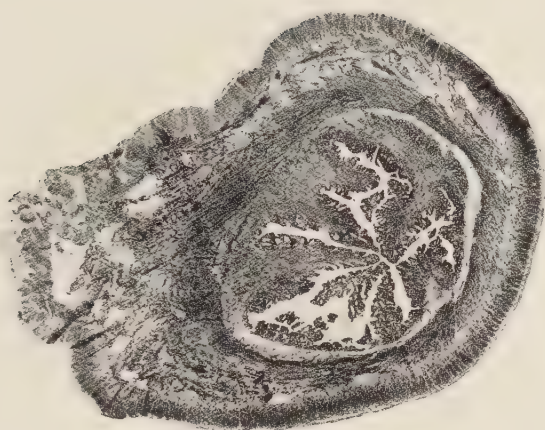
Lapine 32. Prend le mâle le 27 décembre 1929. Le 28, on vérifie la ponte et on pose une ligature sur les 2 oviductes. Le 31 décembre (4^e jour de la *pseudo-grossesse*), on commence à injecter les extraits hypophysaires dont on poursuit l'administration jusqu'au 11 janvier 1930, à la dose quotidienne de 9 cc. La Lapine est sacrifiée le 12 (au 16^e jour après le coït). A l'examen microscopique, on note que la régression est un peu plus avancée que dans l'expérience précédente; les bourrelets endométriaux sont toutefois bien marqués et plus découpés que chez la Lapine 18 (*pseudo-grossesse* normale au 16^e jour). *Il y a donc eu, sous l'influence du stimulus lutéinique expérimentalement prolongé, une persistance éphémère de la dentelle.*

Lapine 23. L'oviducte droit a été ligaturé le 5 juin 1929. La femelle prend le mâle le 13 juin; la ponte est vérifiée le 14 et l'oviducte gauche sectionné le même jour. On pratique du 21 juin (8^e jour de la *pseudo-grossesse*) au 30, des injections d'extraits hypophysaires. Le 1^{er} juillet (au 18^e jour de la *pseudo-grossesse*), l'animal est sacrifié; sur la coupe, les bourrelets endométriaux ne sont pas encore totalement affaissés mais les invaginations glanduliformes ont à peu près disparu. C'est l'aspect d'extrême fin de l'involution épithélio-glandulaire confirmé d'ailleurs par l'examen cytologique: l'épithélium est mince, en voie de réfection, de nombreux globules blancs émigrent du chorion pour tomber dans la lumière. *Il semble n'y avoir eu nulle prolongation de l'activité épithélio-glandulaire.*

Lapine 28. Prend le mâle le 2 décembre 1929. Le 3 décembre on vérifie que la ponte a eu lieu et on ligature les deux oviductes: la femelle est donc en *pseudo-grossesse*. Du 10 (8^e jour de la *pseudo-gestation*) au 19 décembre (17^e jour de la *pseudo-gestation*) on lui administre quotidiennement 6 cc d'extraits hypophysaires. Le 20 décembre (au 18^e jour après le coït), l'animal est sacrifié. Les ovaires sont « mulberry », bourrés de corps jaunes de toutes teintes et de tous âges; les mamelles, assez bien développées. Les cornes utérines montrent à l'examen histologique des bourrelets endométriaux encore saillants et assez découpés par les incisures glanduliformes; l'examen de l'épithélium au fort grossissement y révèle des chapelets amitotiques et des pycnoses également nombreuses dans le revêtement glandulaire. Nous sommes en présence d'une fin de phase involutive comme en témoigne d'ailleurs la minceur du syncytium superficiel qui ne va pas tarder à céder la place à des cellules jeunes. Si l'on compare les bourrelets endométriaux à ceux d'une Lapine en *pseudo-gros-*

THE JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION
PUBLISHED WEEKLY
CHICAGO, ILL., MAY 1, 1919
VOLUME 27, NO. 19

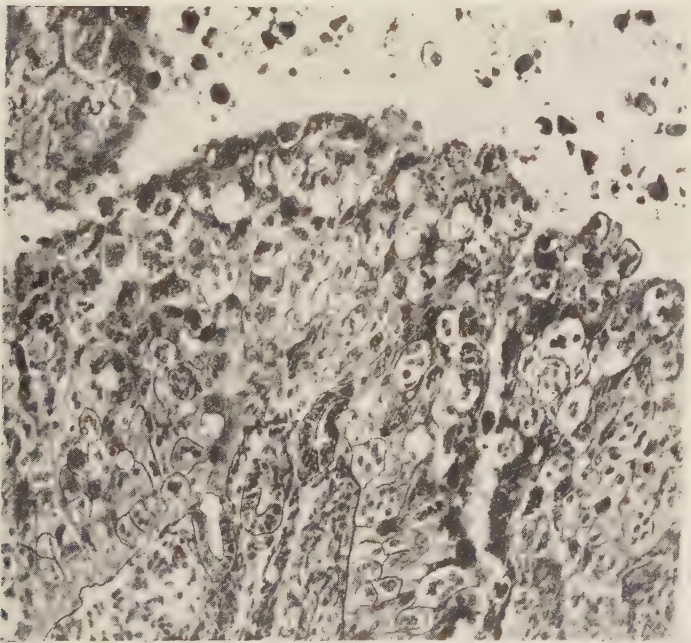
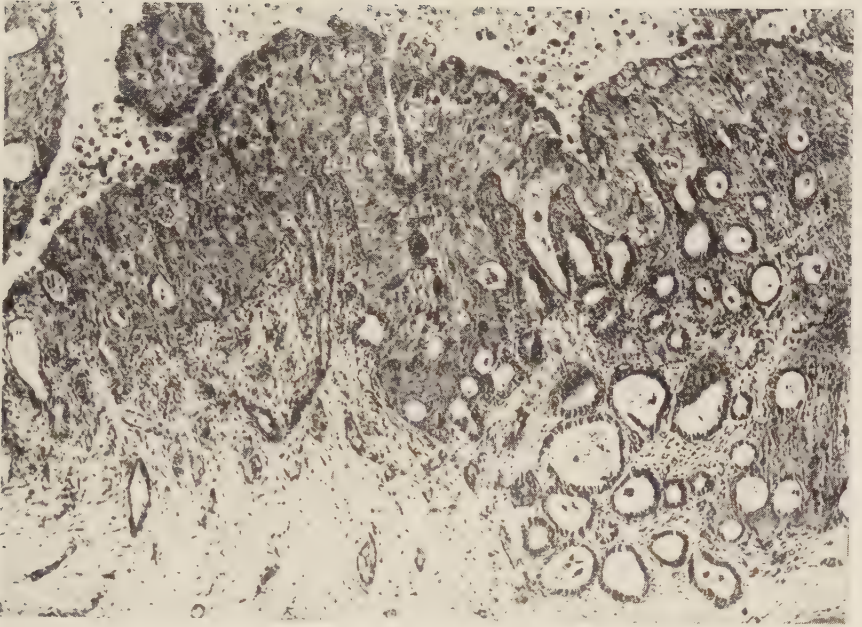
THE JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION
PUBLISHED WEEKLY
CHICAGO, ILL., MAY 1, 1919
VOLUME 27, NO. 19



**La corne stérile au 24^e jour de la grossesse unilatérale
chez la Lapine.**

MICROPHOTO. 9. — *Lapine 14* : Corne stérile chez une Lapine en *gestation unilatérale 24 jours après le coït*. Noter l'épaisseur de la bordure épithéliale, les desquamations superficielles, la largeur des glandes.

MICROPHOTO. 10. — *Même région que la précédente à un plus fort grossissement*. On distingue bien dans l'épithélium les territoires cellulaires avec leurs noyaux en amitose.





est énorme et congestionnée. Les desquamations des blocs épithéliaux ont considérablement réduit l'épaisseur du syncytium superficiel. Par endroits même ce dernier manque. La cicatrisation se fait au dépens de mitoses des cellules glandulaires qui viennent recouvrir le chorion. Le tissu conjonctif de l'endomètre est de plus en plus vascularisé et dissocié par un œdème considérable. On y rencontre de très nombreuses cellules conjonctives mobiles. Les polynucléaires s'amassent sous l'épithélium superficiel, gagnent les glandes dont ils nettoient le contenu et s'assemblent dans les lumières à la partie supérieure des invaginations. La musculieuse s'est encore développée.

Si l'on compare ces transformations de l'endomètre d'une corne stérile chez une femelle en gestation unilatérale à celles des cornes en pseudo-grossesse on s'aperçoit que:

1° la troisième phase est propre à la gestation; elle n'existe pas pendant la pseudo-grossesse.

2° les première et deuxième phases correspondent respectivement aux stades évolutif et involutif de la pseudo-grossesse. L'identité est complète si l'on tient compte d'un léger décalage chronologique: la phase d'activité épithélio-glandulaire dure plus longtemps pendant la grossesse et la régression de la dentelle y est plus tardive qu'au cours de la pseudo-gestation. Ainsi comparer les microphotographies 7 et 8 Pl. 4 des cornes utérines prélevées respectivement au 19^e jour de la grossesse unilatérale et au 16^e jour de la pseudo-grossesse.

En présence des transformations observées dans la corne stérile au cours d'une gestation unilatérale, et précédemment décrites, deux problèmes se posent:

1° la régression de la dentelle est-elle la marque d'une involution lutéinique ? Si oui, on pourrait affirmer que l'activité sécrétoire des corps jaunes est en voie de disparition dès le milieu de la grossesse. Mais encore fait-il prouver la

fidélité absolue du réactif épithélial aux variations survenant dans le stimulus lutéinique.

2° Quelle est la signification de la troisième phase ?

En vue de résoudre ces problèmes nous avons effectué plusieurs séries d'expériences que voici :

b) Tentatives de prolongation de la réaction épithéliale par injections d'extraits hypophysaires.

SCHÉMA DE L'EXPÉRIENCE. — On sait que les corps jaunes, expérimentalement produits par injection d'extraits hypophysaires, agissent sur l'endomètre et entraînent la prolifération épithéliale « en dentelle » (PARKES, STRICKER et GRUETER).

Nous avons injecté quotidiennement à des femelles en gestation unilatérale un extrait pituitaire préparé par voie hydro-alcaline (1). Le traitement a été commencé assez tôt (8^e jour) et continué jusqu'au 18^e ou 25^e jour.

Nous avons de la même façon administré quotidiennement à des femelles en pseudo-grossesse un extrait pituitaire identique. Les injections commencées respectivement aux 4, 8, 9, 10, 13, 14^e jour ont été poursuivies pendant une dizaine de jours.

Nous avons traité de même sorte une Lapine vierge. Les injections ont été poursuivies jusqu'au 20^e jour : un premier fragment de corne utérine fut prélevé au 12^e jour ; un deuxième, au 22^e jour sur l'animal sacrifié.

(1) Technique de préparation : Des lobes antérieurs de bovins sont finement pulvérisés au moyen du broyeur Latapie et recueillis dans une solution de NAOH 0,054 N (on a utilisé d'une façon uniforme la proportion de 4 cm³ de Soude pour 1 gr. de glande fraîche) ; on laisse reposer une nuit. On neutralise à l'aide d'une solution d'acide acétique à 0,2N (la phénolphtaleïne est employée comme réactif indicateur). On centrifuge et on recueille le liquide (Technique d'EVANS).

Dans toutes ces expériences, sous l'influence du produit hypophysaire gonadotrope, la sécrétion lutéinique a été maintenue pendant la gestation unilatérale et pendant la pseudo-grossesse jusqu'à des stades où normalement la dentelle avait déjà régressé et l'on a cherché si, en présence de ces corps jaunes actifs, l'involution épithéliale s'est néanmoins produite ou si elle a été arrêtée.

PROTOCOLES D'EXPÉRIENCES. — *Grossesses unilatérales.*

Lapine 19. Prend le mâle le 17 mai. Le 18, on l'opère par voie dorsale droite; on trouve sur l'ovaire de jeunes corps jaunes avec stigmas. On pose une ligature sur l'*ostium uterinum*.

Le 25 mai (*au 8^e jour de la grossesse*) on commence à lui injecter des extraits pituitaires antérieurs: on répète quotidiennement l'administration du produit hypophysaire à raison de 7 cc par jour jusqu'au 3 juin.

Le 4 juin (*au 18^e jour de la grossesse*) la femelle est sacrifiée. Les ovaires montrent des corps jaunes hypophysaires récents à côté des corps jaunes plus anciens de grossesse. La corne gauche est gravide; elle renferme 4 *fœtus vivants de 2 cm 7*. La corne droite est stérile; à l'examen microscopique elle rappelle l'aspect rencontré chez la Lapine 13: les bourrelets endométriaux sont encore bien développés quoique peu découpés (dentelle +). Le chorion est bien vascularisé. Les glandes sont peu nombreuses et courtes. L'épithélium offre les chapelets nucléaires amitotiques du stade involutif (phase 2). On peut conclure que la structure de l'endomètre est celle d'une grossesse normale à cette date; l'activité épithélio-glandulaire n'a pas été prolongée par les injections du produit hypophysaire lutéinisant.

Lapine 20. Prend le mâle le 17 mai 1929. Le 18, on vérifie l'existence des pontes ovariennes et on pose une ligature sur l'*ostium uterinum* droit. Le 25 mai (*au 8^e jour de la grossesse*) on commence les injections d'extraits hypophysaires que l'on poursuit à raison de 7 cm cube par jour jusqu'au 11 juin. La femelle est sacrifiée au 26^e *jour de sa gestation*, le 12 juin: on constate que l'extrait pituitaire a bien provoqué la formation de nouveaux corps jaunes. La corne gauche renferme 3 *fœtus vivants de 7 cm*. La corne droite stérile est volumineuse, très congestionnée; à l'examen microscopique elle offre l'as-

pect typique de la troisième phase de la grossesse: des bourrelets courts et rectilignes limitent une large lumière, le chorion est intensément vascularisé; les glandes sont profondes et larges, l'épithélium épais, séparé en territoires multinucléés par des limites bien visibles, offre à son extrémité supérieure une bordure en brosse. Les produits hypophysaires n'ont apporté aucune perturbation dans l'évolution de la corne stérile qui s'est effectuée normalement; en particulier la dentelle endométrale a disparu comme à l'ordinaire. (Voir microphoto).

D'autres expériences ont été réalisées; mais l'administration de produits hypophysaires ayant provoqué la résorption des embryons, nous n'avons pas cru devoir en tenir compte. Pour affirmer notre résultat un petit nombre d'expériences faites en toute rigueur et concordantes suffisent.

Pseudo-grossesses.

Lapine 29. Jeune femelle mise au mâle le 8 décembre 1929. Le 9 décembre on trouve sur les ovaires les stigmas qui signent les pontes et on ligature les deux oviductes: la Lapine est en état de pseudo-grossesse. Le 12 décembre (*au 4^e jour après le coït*) on commence à injecter quotidiennement 6 cc d'hypophyse et l'on poursuit cette administration d'extraits jusqu'au 23 décembre. On sacrifie l'animal le 24 (*au 16^e jour de la pseudo-grossesse*). On trouve des ovaires « mûrifomes » (1) avec des corps jaunes de toutes couleurs. A l'examen histologique, les cornes utérines sont au stade d'involution épithélio-glandulaire. Mais les bourrelets, encore assez finement découpés, sont élancés (dentelle ++); ils ressemblent plus à ceux d'une gestation unilatérale à cette date qu'à ceux d'une pseudo-grossesse normale au même moment (comparer avec la Lapine 18). On trouve dans l'épithélium des chapelets nucléaires amitoïques et des pycnoses. La *dentelle a été prolongée*, mais on peut prédire qu'elle ne va pas tarder à disparaître.

(1) Nous traduisons ainsi le terme « mulberry », employé par les Américains, qui indique bien l'aspect des ovaires après injection des produits gonadotropes.

Lapine 32. Prend le mâle le 27 décembre 1929. Le 28, on vérifie la ponte et on pose une ligature sur les 2 oviductes. Le 31 décembre (4^e jour de la *pseudo-grossesse*), on commence à injecter les extraits hypophysaires dont on poursuit l'administration jusqu'au 11 janvier 1930, à la dose quotidienne de 9 cc. La Lapine est sacrifiée le 12 (au 16^e jour après le coït). A l'examen microscopique, on note que la régression est un peu plus avancée que dans l'expérience précédente; les bourrelets endométriaux sont toutefois bien marqués et plus découpés que chez la Lapine 18 (*pseudo-grossesse* normale au 16^e jour). *Il y a donc eu, sous l'influence du stimulus lutéinique expérimentalement prolongé, une persistance éphémère de la dentelle.*

Lapine 23. L'oviducte droit a été ligaturé le 5 juin 1929. La femelle prend le mâle le 13 juin; la ponte est vérifiée le 14 et l'oviducte gauche sectionné le même jour. On pratique du 21 juin (8^e jour de la *pseudo-grossesse*) au 30, des injections d'extraits hypophysaires. Le 1^{er} juillet (au 18^e jour de la *pseudo-grossesse*), l'animal est sacrifié; sur la coupe, les bourrelets endométriaux ne sont pas encore totalement affaîssés mais les invaginations glanduliformes ont à peu près disparu. C'est l'aspect d'extrême fin de l'involution épithélio-glandulaire confirmé d'ailleurs par l'examen cytologique: l'épithélium est mince, en voie de réfection, de nombreux globules blancs émigrent du chorion pour tomber dans la lumière. *Il semble n'y avoir eu nulle prolongation de l'activité épithélio-glandulaire.*

Lapine 28. Prend le mâle le 2 décembre 1929. Le 3 décembre on vérifie que la ponte a eu lieu et on ligature les deux oviductes: la femelle est donc en *pseudo-grossesse*. Du 10 (8^e jour de la *pseudo-gestation*) au 19 décembre (17^e jour de la *pseudo-gestation*) on lui administre quotidiennement 6 cc d'extraits hypophysaires. Le 20 décembre (au 18^e jour après le coït), l'animal est sacrifié. Les ovaires sont « mulberry », bourrés de corps jaunes de toutes teintes et de tous âges; les mamelles, assez bien développées. Les cornes utérines montrent à l'examen histologique des bourrelets endométriaux encore saillants et assez découpés par les incisures glanduliformes; l'examen de l'épithélium au fort grossissement y révèle des chapelets amitotiques et des pycnoses également nombreuses dans le revêtement glandulaire. Nous sommes en présence d'une fin de phase involutive comme en témoigne d'ailleurs la minceur du syncytium superficiel qui ne va pas tarder à céder la place à des cellules jeunes. Si l'on compare les bourrelets endométriaux à ceux d'une Lapine en *pseudo-gros-*

sesse normale à cette date (Lapine 15) on peut déclarer que les extraits hypophysaires ont prolongé d'une façon éphémère l'activité épithéliale.

Lapine 34. Prend le mâle le 10 janvier 1930. Le 11 janvier, on constate l'existence de pontes récentes sur les ovaires; on pose une ligature sur chacun des oviductes.

Les extraits d'hypophyse sont administrés du 19 janvier (9^e jour post-coïtum) au 28 à raison de 9 cc par jour. L'animal est sacrifié le 29 janvier (19^e jour). On constate histologiquement que les ovaires renferment de jeunes corps jaunes que l'examen macroscopique ne permettait pas d'apercevoir. *La régression de la dentelle endométrale est ici nettement retardée* mais l'examen soigneux de l'épithélium dénote clairement que l'involution cytologique est commencée (amitoses, pycnoses).

Lapine 33. Prend le mâle le 6 janvier 1930. Le 7, on ligature les 2 oviductes et l'on constate la présence des jeunes corps jaunes sur les ovaires.

Les extraits hypophysaires sont administrés du 16 janvier (10^e jour post-coïtum) au 25 janvier.

L'animal est sacrifié le 26 janvier 1930 (*au 20^e jour de la pseudo-grossesse*). *La régression de l'activité épithélio-glandulaire est très marquée*, bien qu'elle soit moins avancée que dans une pseudo-grossesse normale à cette date.

Lapine 31. Mise au mâle le 22 décembre 1929; les oviductes sont ligaturés le 23 en même temps que les pontes ovariennes sont vérifiées. Les injections d'hypophyse sont pratiquées du 4 janvier (13^e jour après l'acceptation du mâle) jusqu'au 13 janvier 1930 à raison de 9 cc par jour. Le 14 janvier (23^e jour de la pseudo-grossesse), l'animal est sacrifié; l'utérus est nettement congestionné et son examen microscopique montre une dentelle endométrale richement frangée (dentelle +++). Cette expérience nous présente la prolongation la plus marquée que nous ayons pu obtenir; peut-être même s'agit-il non d'une prolongation mais d'une phase lutéinique nouvelle en raison du début tardif des injections. En tous cas, il y a déjà des signes d'involution cytologique.

Lapine 26. Accouplée le 20 novembre 1929. Ligature des oviductes le 21 novembre. Injectée d'extraits hypophysaires du 4 décembre (14^e jour après le coït) au 13 décembre à raison de 6 cc par jour.

TENTATIVES DE PROLONGATION DE LA DENTELLE ENDOMÉTRALE AU MOYEN D'INJECTIONS D'EXTRAITS HYPOPHYSAIRES
(PSEUDO-GROSSESSE ET PHASE LUTÉINIQUE EXPÉRIMENTALE)

AGE DE LA PSEUDO- GROSSESSE	EXTRAITS HYPOPHYSAIRES INJECTÉS	LAPINE N°	RÉSULTATS
16° j.	Du 4° au 15° j. 6 cc.	Lapine 29	Dentelle ++ Prolongation.
16° j.	Du 4° au 15° j. 9 cc.	Lapine 32	Dentelle + Prolongation légère.
18° j.	Du 8° au 17° j. 8 cc.	Lapine 23	Dentelle + (extrême fin) et retour au repos. Pas de pro- longation.
18° j.	Du 8° au 17° j. 6 cc.	Lapine 28	Dentelle + (fin). Prolongation très légère (?) Microphoto.
19° j.	Du 5° au 18° j. 9 cc.	Lapine 34	Dentelle + Prolongation.
20° j.	Du 10° au 19° j. 8 cc.	Lapine 33	Dentelle + Prolongation.
23° j.	Du 13° au 22° j. 9 cc.	Lapine 31	Dentelle ++ Prolongation très marquée. Microphoto.
24° j.	Du 14° au 23° j. 6 cc.	Lapine 26	Dentelle + Prolongation.
Femelle vier- ge non accou- plée. Phase lu- téinique expé- rimentale.	Du 1 ^{er} au 20° j. 8 cc.	Lapine 22	12° j. Dentelle ++ + 22° j. Repos complet.

Sacrifiée le 14 décembre (*au 24^e jour*) : la dentelle utérine est en voie de régression mais l'endomètre n'est pas encore rentré au repos. Si on le compare à celui de la Lapine 15 au 23^e jour de la pseudo-grossesse normale on peut affirmer que *son activité a été prolongée temporairement*.

Phase lutéinique expérimentale.

Lapine 22. C'est une jeune femelle vierge à qui nous avons injecté du 10 au 30 juin 1929 des extraits hypophysaires à la dose quotidienne de 8 cc. L'animal a été opéré le 21 juin (*au 12^e jour de la phase lutéinique expérimentale*). On observe que les cornes utérines sont congestionnées et on prélève un fragment en vue d'un examen microscopique. La coupe histologique montre l'existence d'une belle dentelle endométrale (dentelle + + +) à l'extrême début de son involution. Sur l'animal sacrifié le 1^{er} juillet (*au 22^e jour de sa phase lutéinique expérimentale*) on prélève les morceaux de cornes restés *in situ*; l'utérus est au repos complet.

RÉSULTATS. — Nos expériences sont concordantes : L'injection de produits hypophysaires, suivie de la formation de jeunes corps jaunes, n'empêche pas la régression de la dentelle. On parvient à retarder l'involution épithéliale de la pseudo-grossesse qui survient toutefois inéluctablement malgré la présence d'hormone lutéinique dans le milieu intérieur. L'administration du produit pituitaire ne modifie pas l'évolution normale de l'endomètre de la corne stérile chez une femelle unilatéralement pleine.

c) Action des injections de folliculine sur la morphologie de l'endomètre des cornes utérines en fin de pseudo-grossesse.

En vue d'élucider quel facteur préside aux manifestations de la 3^e phase de la gestation chez la Lapine, nous avons été conduit à effectuer la présente série d'expériences; nous indiquerons dans la troisième partie les raisons qui nous ont fait

songer à un rôle possible d'une folliculine placentaire. Pour vérifier notre hypothèse nous avons administré de la folliculine à des Lapines en fin de pseudo-grossesse dans le but de réaliser les transformations observées après le 20^e jour de la gravidité.

Nous avons obtenu une « congestion utérine extraordinaire suivie de ruptures vasculaires et de dégénérescence ». Mais nous n'avons pu provoquer l'évolution si caractéristique du syncytium de la fin de la grossesse. Par contre, ces recherches ont apporté une contribution importante à la connaissance de l'antagonisme des hormones ovariennes.

2^o REACTION CONJONCTIVE : DECIDUOME.

a) Réaction déciduale provoquée aux différents stades de la grossesse

La transformation déciduale des cellules conjonctives de l'endomètre sous l'influence d'un traumatisme ne se produit qu'en présence d'un corps jaune actif. Cette réaction a été étudiée au cours de la pseudo-grossesse de la Lapine par LOEB, GASBARRINI, HAMMOND, BIEDL, PETERS et HOFSTATTER, NIELSEN. Nous l'avons expérimentalement recherchée dans la corne stérile des Lapines en gestation unilatérale.

SCHÉMA DE L'EXPÉRIENCE. — Chez une Lapine en gestation unilatérale on transperce la corne stérile d'un fil de façon à léser l'endomètre. Le fil est laissé à demeure. Nous avons répété l'expérience à des moments successifs de la gravidité : 5^e, 8^e, 12^e, 15^e, 20^e jours.

Sur l'animal sacrifié 6 jours plus tard nous avons prélevé le fragment traumatisé. Au niveau des points lésés par le fil nous avons pratiqué des coupes en série destinées à nous révéler le comportement des cellules conjonctives de la muqueuse.

PROTOCOLES D'EXPÉRIENCES.

Témoin: Lapine 36. Prend le mâle le 30 janvier 1930; le 31 on vérifie les pontes et on ligature les oviductes: l'animal est en *pseudo-grossesse*. Le 5 février (*au 6^e jour après l'accouplement*), on place un fil dans la corne droite. L'animal est sacrifié le 11 février (*au 12^e jour de la pseudo-grossesse*). Au niveau des points lésés par le fil on trouve un *déciduome histologique*.

Nous n'insistons pas davantage; nous avons pratiqué de nombreuses expériences de déciduomes au début de la pseudo-grossesse; les résultats sont concordants.

Expériences originales.

Lapine 46. Prend le mâle le 30 mai 1930. Le 31, on vérifie les pontes et on ligature l'oviducte droit: l'animal est en *grossesse unilatérale*. Le 4 juin (*au 5^e jour après l'accouplement*), on place trois fils dans la corne utérine droite qui est alors congestionnée et saigne au cours de l'intervention. L'animal est sacrifié le 10 juin (*au 11^e jour après l'accouplement*). La corne gauche est gravis; elle renferme 3 fœtus de 7 mm environ.

La corne droite est devenue pâle et son diamètre a diminué: elle est petite, sauf au niveau des fils où se marque une légère hypertrophie; on ouvre l'utérus et on constate que les fils passent bien dans la lumière; on trouve là des bourgeons macroscopiquement visibles qui font saillie dans la cavité utérine (Déciduomes macroscopiques). On fixe ces régions: on les débite en coupes sériees; les cellules conjonctives de l'endomètre se sont hypertrophiées et leur noyau s'est aplati à la périphérie. Elles sont serrées les unes contre les autres et groupées en îlots que séparent des cloisons de tissu conjonctif banal. On est en présence d'une *belle réaction déciduale*. On a fixé également des fragments utérins prélevés à distance des fils: l'endomètre est déchiqueté par les invaginations glanduliformes en une *magnifique dentelle* (Dentelle +++); à l'examen cytologique les noyaux de l'épithélium commencent à offrir des images d'amiotose et les limites cellulaires s'estompent: c'est l'involution qui débute.

Lapine 44. Prend le mâle le 16 mai 1930. Le 17 mai, on ligature l'oviducte droit et l'on constate l'existence de jeunes corps jaunes.

Le 24 mai (*au 8^e jour après l'accouplement*), on passe deux fils dans la corne droite qui est très congestionnée. L'animal est sacrifié le 30

mai (au 14^e jour après l'accouplement). La corne gauche gravide renferme 3 fœtus vivants de 13 mm.

La corne droite stérile est maintenant pâle et son diamètre a diminué. Les coupes histologiques effectuées au niveau des points touchés par le fil révèlent une *réaction déciduale nette*, formant une tumeur que l'examen macroscopique ne permettait pas d'apercevoir.

L'endomètre dans les régions éloignées des zones traumatisées montre une belle dentelle dont la richesse commence néanmoins à diminuer (Dentelle ++): l'épithélium est en pleine phase involutive avec ses chapelets amitotiques et ses pycnoses (phase 2). Il forme un syncytium continu et son épaisseur s'accroît.

La comparaison entre cet épithélium et celui qui tapisse les régions lésées par le fil est intéressante: près du fil, les limites cellulaires ont persisté et séparent des territoires cytoplasmiques cylindriques élevés dans lesquels les noyaux subissent des divisions directes. Ces noyaux sont arrondis, pâles, avec des nucléoles visibles. Pas de pycnoses. Le contraste est frappant avec l'épithélium involué, pauvre en cytoplasme, bourré de noyaux foncés, pycnotiques, des régions non lésées par le fil.

Lapine 43. Prend le mâle le 15 mai 1930. Le 16 mai, on opère l'animal: on constate l'existence de jeunes corps jaunes surmontés de leurs stigmas rouges; on ligature l'oviducte droit. Le 27 mai (au 12^e jour après l'accouplement), on place 2 fils dans la corne droite qui est petite et pâle. Le 2 juin (18^e jour), la Lapine est sacrifiée: la corne gauche renferme 2 fœtus vivants de 2 cm. 4.

La corne stérile est peu développée et pâle: les fragments prélevés au niveau des fils ne montrent pas de *réaction déciduale*. Dans ces régions, l'épithélium a un aspect voisin de celui de la phase 3: territoires cytoplasmiques multinucléés, bordure en brosse au pourtour de la lumière; mais il n'est pas encore très épais.

Loin des fils, l'aspect de l'endomètre est celui d'une dentelle en involution (phase 2) avec son syncytium superficiel, ses pycnoses.

Lapine 40. Prend le mâle le 14 mars 1930. Le 15, on trouve de jeunes corps jaunes et on ligature l'*ostium utérinum* droit. Le 29 mars (au 15^e jour après l'accouplement), on place un fil dans la corne droite qui est petite et pâle. Le 4 avril (au 21^e jour post-coïtum), l'animal est sacrifié: la corne gauche renferme un fœtus vivant de 4 cm. 5.

La corne stérile est nettement plus grosse et plus congestionnée qu'au moment du passage du fil. *Absence de réaction déciduale*. L'aspect de l'endomètre est celui de la phase 3: Intense vascularisation du chorion; épithélium cloisonné en territoires pâles, multinucléés. Bordure en brosse très nette au pourtour de la lumière; glandes larges et courtes.

Lapine 39. Prend le mâle le 6 mars 1930. Le 7 mars on trouve de jeunes corps jaunes sur les ovaires; on ligature l'oviducte droit. Le 23 mars, on administre une ampoule de Folliculine Choay (10 UR) afin de sensibiliser l'utérus à l'hormone secrétée par les corps jaunes. Le 26 mars (*au 20^e jour après le coït*), on passe un fil dans la corne droite qui est déjà congestionnée et grosse. L'animal est sacrifié le 1^{er} avril (*au 26^e jour de la grossesse unilatérale*). Dans la corne gauche on trouve 4 *fœtus vivants de 8 cm*. La corne droite est volumineuse, violacée; elle se contracte puissamment. *Pas de déciduome* au niveau du fil. La morphologie de l'endomètre est celle de la phase 3. Noter l'aspect un peu différent de la bordure épithéliale dans les régions traumatisées où « les territoires cellulaires sont plus pâles; ils renferment moins de noyaux, leur bordure est plus nette. »

DECIDUOME EXPÉRIMENTAL CHEZ LA LAPINE EN GESTATION UNILATÉRALE

MOMENT DE LA GROSSESSE OU LE FIL A ÉTÉ PLACÉ	LAPINE N°	RÉSULTATS (6 jours après la mise en place du fil)
5 ^e j.	Lapine 46	Déciduome
8 ^e j.	Lapine 44	Déciduome Microphoto
12 ^e j.	Lapine 43	Pas de déciduome Microphoto
15 ^e j.	Lapine 40	Fœtus normaux 4 cm. 5 au 21 ^e jour Pas de déciduome
20 ^e j. (injection de 10 UR Foll. Choay au 17 ^e jour.	Lapine 39	Fœtus normaux 8 cm. au 26 ^e jour Pas de déciduome

RÉSULTATS. — Dans le cas où le fil a été placé au 5^e ou au 8^e jour de la gestation, on trouve, une semaine après, une belle tumeur déciduale : au niveau des points irrités, l'endo-

mètre se soulève en volumineux bourrelets saillants dans la lumière, constitués par la transformation des cellules conjonctives en gros éléments à glycogène. Quand le fil a été placé respectivement aux 12^e, 15^e ou 20^e jour de la grossesse unilatérale la réaction déciduale ne s'est pas produite.

b) Essais d'obtention de déciduomes tardifs.

Nous avons vainement essayé de déclencher la réaction déciduale après le 12^e jour de la gravidité en saturant le milieu intérieur de produits lutéinisants (urines de gestantes, extraits pituitaires) ou de progestine. Nous avons constaté que l'injection d'urines de Femme enceinte entraîne l'avortement. Voir le tableau de quelques expériences (1) faites avec les extraits hypophysaires antérieurs p. 58.

c) Etude du seuil quantitatif de la réaction déciduale.

Nous ne détaillerons pas ces expériences (2). Disons simplement ici que trois procédés (destruction partielle de parenchyme lutéinique, phénomène de l'antagonisme humoral ovarien, injections d'extraits lutéiniques actifs) nous ont montré que la réaction déciduale demande une forte quantité d'hormone lutéinique. « Nous nous croyons autorisés à conclure de ces recherches convergentes qu'il existe un seuil différentiel endocrinien dans les manifestations utérines de la phase lutéinique. La réaction déciduale provoquée demande pour se produire une quantité plus forte de progestine que la dentelle épithéliale. »

(1) Cette série d'expériences nous a demandé plus de 20 Lapines. Nous faisons précéder nos injections d'extraits hypophysaires par l'administration de folliculine en vue de sensibiliser le tractus à la progestine libérée par l'ovaire. Devant les avortements constants nous avons été amené à étudier la sensibilité de la Lapine pleine à la folliculine. (Avortement folliculinique).

(2) Voir : A. BROUHA, *C. R. Soc. Biol.*, T. 112, p. 1254, 1933. — R. COURRIER et R. KEHL, *C. R. Soc. Biol.*, T. 113, p. 607, 1933.

TENTATIVES D'OBTENTION DE DÉCIDUOMES TARDIFS AU MOYEN D'INJECTIONS D'EXTRAITS HYPOPHYSAIRES

AU COURS DE LA PSEUDO-GROSSESSE ET DE LA GROSSESSE UNILATÉRALE.

(on examine 6 jours après le passage du fil)

NATURE DE L'EXPÉRIENCE	INJECTION D'EXTRAITS HYPOPHYSAIRES	LAPINE N°	RÉSULTATS (6 ^e jour après le fil)
Pseudo-grossesse (fil au 13 ^e jour).	du 8 ^e au 17 ^e jour.	Lapine 38	Pas de déciduome.
Grossesse unilatérale (fil au 20 ^e jour).	du 13 ^e au 19 ^e jour.	Lapine 94	Pas de déciduome (1); 2 fœtus vivants de 6 cm. 5 au 26 ^e jour.
Grossesse unilatérale (fil au 20 ^e jour).	40 UR folliculine au 12 ^e , 13 ^e jour. Hyp. du 14 ^e au 18 ^e j.	Lapine 95	Déciduome; résorption (2).

Comparer les résultats fournis par les expériences (1) et (2) faites dans des conditions identiques sauf en ce qui concerne l'injection préalable de folliculine dans le cas (2).

CONCLUSIONS

Que nous apprennent les tests morphologiques utilisés au niveau de la corne stérile chez une Lapine gestante ?

1. — L'endomètre subit une évolution caractéristique en trois phases dont les deux premières sont identiques à celles de la pseudo-gestation.

- a) La première est le témoin de l'activité lutéinique.
- b) La seconde est une involution qui peut survenir malgré la persistance du fonctionnement lutéinique. Elle est plus tardive pendant la grossesse que pendant la pseudo-grossesse. Dans cette dernière les produits lutéinisants la retardent sans l'empêcher.
- c) La troisième est propre à la grossesse; son déterminisme n'a pu être précisé.

2. — La réaction déciduale provoquée ne s'obtient plus à partir du 12^e jour de la grossesse:

Avant l'implantation l'activité lutéinique est très intense. Elle diminue, sans doute, ensuite.

CHAPITRE II

UTILISATION DU TEST PHYSIOLOGIQUE DU MAINTIEN DE LA GROSSESSE

Dans le chapitre précédent sont relatées les expériences ayant pour objet de déceler par certains tests morphologiques bien connus (dont nous avons d'ailleurs précisé le déterminisme) la ou les hormones libérées au cours d'une grossesse unilatérale évoluant normalement.

Ce chapitre concerne des recherches qui ont eu pour méthode de faire varier les conditions humorales au cours de la gestation en analysant chaque fois les perturbations entraînées dans le but de *déterminer l'équilibre indispensable au maintien de la grossesse.*

1° ANALYSE DE L'INFLUENCE DES INJECTIONS D'HORMONES OVARIENNES SUR L'EVOLUTION DE LA GESTATION.

a) **Influence de la folliculine : l'avortement folliculinique.**

Nous avons eu l'attention attirée par nos expériences précédentes (voir note p. 57) sur la sensibilité de la Lapine pleine aux faibles doses de folliculine. Nous avons repris systématiquement cette étude à divers stades de la gestation.

Or les travaux de COURRIER (1930), COURRIER et KEHL (1930-32) ont mis en évidence l'existence d'un antagonisme humoral ovarien. Nous avons espéré trouver dans ce phéno-

mène un procédé de mesure de l'activité lutéinique aux différents stades de la grossesse.

SCHEMA DE L'EXPERIENCE. — Toutes ces expériences ont été réalisées suivant un schéma uniforme : la Lapine pleine est injectée 2 jours (1) de suite d'hormone folliculaire à raison de 2 injections quotidiennes. La dose variable administrée est exactement répartie sur ces 4 injections qui sont toujours effectuées à des heures identiques (2). L'animal est sacrifié 6 jours après la première injection. On ne compare que les expériences faites avec le même produit (CHOAY, GREMY).

Nous jugeons inutile de donner les protocoles qui répéteraient tous le même plan ; les tableaux suivants nous semblent plus démonstratifs : Voir p. 62, 63, 64.

RÉSULTATS. — La sensibilité des Lapines à l'hormone folliculaire se montre dès le premier jour de la gestation. Nos expériences sont trop peu nombreuses pour nous permettre de fixer la dose nocive à ce stade. Les différences individuelles que nous avons observées s'expliquent sans doute par la quantité variable de parenchyme lutéinique.

Plus intéressantes au point de vue du problème qui nous occupe sont les données suivantes : 20 UR GRÉMY n'agissent pas sur l'évolution de la gestation quand on les injecte aux 5^e et 6^e jours tandis qu'administrées aux 12^e et 13^e jours, ou aux 16^e et 17^e jours, elles provoquent la résorption des embryons.

20 UR CHOAY sont tolérées par les Lapines pleines à plusieurs stades, notamment aux 12^e et 13^e jours. La grossesse peut donc évoluer normalement en présence d'une certaine quantité d'hormone folliculaire. Il faut voir aussi dans ce fait une différence de dosage entre les produits CHOAY et GREMY.

(1) La Lapine 123 seule a été injectée 3 jours de suite.

(2) Nous croyons indispensables toutes ces précautions : une même dose de produit peut avoir une efficacité différente suivant le laps de temps dans lequel elle est administrée.

INJECTIONS DE FOLLICULINE PENDANT LA GROSSESSE UNILATÉRALE
(Folliculine Grémy).

MOMENT DE LA GROSSESSE où la folliculine a été injectée.	DOSÉS ET NATURE du produit	LAPINE N°	RÉSULTATS
1 ^{er} et 2 ^e jours	40 UR Grémy	Lapine 152	2 nidations au 12 ^e jour (retard probable étant donnée la dimension des masses foeto-placentaires).
5 ^e et 6 ^e jours	Entre 15 et 20 UR Grémy	Lapine 112	Points de nidation normaux au 11 ^e jour.
7 ^e et 8 ^e jours	15 UR Grémy	Lapine 106	8 points de nidation normaux au 13 ^e jour (fœtus 11 mm.).
12 ^e et 13 ^e jours	Entre 15 et 20 UR Grémy	Lapine 110	Résorption constatée au 18 ^e jour.
16 ^e et 17 ^e jours	15 UR Grémy	Lapine 112 (V. plus haut)	Résorption constatée au 22 ^e jour.
22 ^e et 23 ^e jours	20 UR Grémy	Lapine 144	Résorption constatée au 28 ^e jour.

INJECTIONS DE FOLLICULINE PENDANT LA GROSSESSE UNILATÉRALE

(20 UR Choay au plus).

MOMENT DE LA GROSSESSE où la folliculine a été injectée.	DOSES ET NATURE du produit	LAPINE N°	RÉSULTATS
5° et 6° jours	20 UR Choay	Lapine 115	Points de nidation normaux au 11° jour.
12° et 13° jours	20 UR Choay	Lapine 117	Fœtus vivants normaux de 3 cm. au 18° jour.
17° jour.	10 UR Choay	Lapine 39	4 fœtus vivants au 26° jour.
17° et 18° jours	10 UR Choay	Lapine 113	Fœtus vivants au 24° jour.
24° et 25° jours	20 UR Choay	Lapine 113	Petits rejetés vivants au 30° jour.

INJECTIONS DE FOLLICULINE PENDANT LA GROSSESSE UNILATÉRALE

40 UR CHOAY (au moins).

MOMENT DE LA GROSSESSE où la folliculine a été injectée.	DOSÉS ET NATURE du produit	LAPINE N°	RÉSULTATS
1 ^{er} et 2 ^e jours	40 UR Choay	Lapine 126	Pas de nidation au 10 ^e jour. (Dentelle normale +++).
1 ^{er} et 2 ^e jours	40 UR Choay	Lapine 130	4 points de nidation normaux au 11 ^e jour (pour 12 corps jaunes).
4 ^e , 5 ^e et 6 ^e jours	50 UR Choay	Lapine 123	6 points de nidation normaux au 12 ^e jour.
5 ^e et 6 ^e jours	40 UR Choay	Lapine 120	Points de nidation normaux au 11 ^e jour.
7 ^e et 8 ^e jours	40 UR Choay	Lapine 122 (comparer 123)	1 seul fœtus vivant au 13 ^e jour. Le volume de l'œuf semble inférieur à la normale (plus petit que 123).
11 ^e et 12 ^e jours	40 UR Choay	Lapine 119	Résorption constatée au 17 ^e jour.
13 ^e et 14 ^e jours	40 UR Choay	Lapine 124	Résorption avancée constatée au 19 ^e jour.
16 ^e et 17 ^e jours	40 UR Choay	Lapine 118	Au 22 ^e jour la femelle est vide.
23 ^e et 24 ^e jours	60 UR Choay	Lapine 143	Au 28 ^e jour la femelle est vide.
24 ^e et 25 ^e jours	40 UR Choay	Lapine 127	Accouche au 28 ^e jour de 6 petits vivants 8 cm. 5/9 cm.

En effet, 40 UR CHOAY n'agissent pas sur l'évolution de la gestation quand on les injecte au 5^e et 6^e jours, tandis qu'administrées aux 12^e et 13^e jours, ou aux 16^e et 17^e jours, elles provoquent la résorption des embryons. C'est au moment de l'implantation de l'œuf dans la muqueuse que la tolérance à la folliculine baisse.

Noter que l'effet nocif de la folliculine se poursuit encore après le 20^e jour; remarquer que dans l'expérience 127, l'administration de 40 UR CHOAY aux 24^e et 25^e jours a déterminé l'accouchement avant terme.

b) Influence des injections de progestine en fin de grossesse.

Lapine 160. Prend le mâle le 3 juin 1933. Le 5 juin, on vérifie qu'elle a nettement pondu et on ligature l'oviducte droit. Du 26 juin (22^e jour après l'accouplement) au 29 juin, on lui administre 36 ampoules d'un extrait lutéinique dont 3 ampoules avaient provoqué en 6 jours une dentelle chez la Lapine témoin 156 castrée le lendemain d'un coït suivi de ponte.

Le 30 juin (au 27^e jour de la grossesse) l'animal est sacrifié. Dans la corne gauche on trouve 3 *fœtus vivants* de 7 cm.

La corne stérile est volumineuse. Elle offre l'aspect normal de cette date (phase 3).

La progestine n'a donc pas d'influence nocive sur l'évolution de la gravidité chez la Lapine, au moment choisi.

2° ANALYSE DES EXPERIENCES DE CASTRATION.

a) Reprise d'expériences de castration.

(Expériences non originales)

Nous avons pratiqué quelques ovariectomies à des moments différents de la grossesse; nous avons constaté, après bien d'autres, que la gravidité est ainsi mise en échec. Aussi n'insisterons-nous pas. Voici quelques résultats :

CASTRATIONS

Date de la grossesse où la castration a été pratiquée	LAPINE N°	RÉSULTATS
10 ^e j.	Lapine 165	Résorption constatée au 14 ^e jour.
17 ^e j.	Lapine 85	Absence de fœtus constatée au 27 ^e jour.
18 ^e j.	Lapine 86	Résorption constatée au 27 ^e jour.
20 ^e j.	Lapine 88	Résorption constatée au 27 ^e jour.
20 ^e j.	Lapine 93	Absence de fœtus constatée au 27 ^e jour.
20 ^e j.	Lapine 96	Absence de fœtus constatée au 27 ^e jour.
20 ^e j.	Lapine 121	Avortement dans la nuit qui suit la castration.
22 ^e j.	Lapine 139	Avortement de 2 fœtus dans la nuit qui suit l'intervention. Sacrifiée moins de 20 h. après la castration on trouve dans la corne utérine 2 fœtus morts non encore rejetés.

b) Expériences de contre-épreuve : Castration et injections de progestine.

A quoi tient l'influence abortive de la castration en fin de grossesse :

- Est-ce au traumatisme opératoire ?
- Est-ce à la déficience lutéinique ?

Nous avons pensé que seule pouvait nous répondre l'expérience suivante : administrer à des Lapines castrées après le 20^e jour un produit lutéinique actif. Deux résultats peuvent à priori se concevoir.

1^o) Si l'avortement de la castration est dû au traumatisme les injections de progestine ne l'empêcheront pas.

2°) Si l'interruption de la grossesse après ovariectomie dépend de la brusque déficience lutéinique, la progestine permettra à la gestation de continuer son évolution.

Les faits se sont montrés plus complexes.

PROTOCOLES D'EXPÉRIENCES. — Nos résultats ont été inconstants. Nous les rangeons en 3 groupes :

- Le premier concernant les cas dans lesquels l'avortement est survenu dans les délais normaux.
- Le second concernant les cas dans lesquels une action anti-abortive a pu se manifester.
- Le troisième concernant les cas dans lesquels l'avortement ne s'est pas produit.

Chaque expérience a été réalisée avec un extrait lutéinique différent qui, chaque fois, fut éprouvé sur un animal castré. La réaction endométrale obtenue chez ce témoin nous renseignait sur l'activité de notre produit, nous permettant de fixer lorsqu'une dentelle s'était développée, la dose au moins égale à l'Unité.

1^{er} Groupe. — Avortement dans les délais normaux.

Lapine 114. Prend le mâle le 10 décembre 1932. Le 12 décembre, on vérifie les pontes ovariennes et on ligature l'oviducte droit.

Le 27 et le 28 (*aux 17^e et 18^e jours après l'accouplement*), on administre quotidiennement 5 UR de folliculine Choay (au total 10 UR) (1). A partir du 29, on injecte de la progestine dont une faible dose avait provoqué chez un témoin castré (N° 38 bis) une dentelle au 6^e jour (2) mais n'avait pas permis la réaction déciduale.

L'animal est ovariectomisé bilatéralement le 31 décembre (*au 21^e jour de la grossesse*). L'intervention a entraîné une forte hémorragie et créé un traumatisme assez considérable. Dans la nuit du 31 décembre au 1^{er} janvier, 3 fœtus sont rejetés (*Avortement*). On poursuit les injections d'extraits lutéiniques jusqu'au 5 janvier 1933, date à la-

(1) Cette dose n'est pas abortive.

(2) Cette dentelle avait à peu près disparu au 12^e jour malgré le traitement poursuivi.

quelle on sacrifie la Lapine; l'examen histologique montre qu'une dentelle endométrale commence alors à se constituer.

Lapine 140. Prend le mâle le 19 mars 1933. Le 20 mars on constate qu'elle a très nettement pondu.

Le 8 avril (*au 20^e jour de la grossesse*), on lui administre 10 UR de Folliculine Choay auxquelles succède l'injection en 4 jours de 36 cc d'un extrait lutéinique dont 12 cc avaient déterminé en 6 jours une dentelle chez le témoin castré après coït (*Lapine 135*).

Le 10 avril (*au 22^e jour de la grossesse*), l'animal est ovariectomisé bilatéralement. Le 12, on observe le rejet d'un placenta; la Lapine est sacrifiée le 13; ses cornes utérines sont vides.

Lapine 148. Prend le mâle le 21 avril 1933. Le 22 on constate l'existence de pontes très nettes.

Le 11 mai (*au 20^e jour de la grossesse*), elle reçoit 5 UR de Folliculine Choay suivies de la même dose le lendemain. Dès le 13 on lui administre quotidiennement 2 *Unités de progestine Organon*. (1) L'animal est castré le 13 (*au 22^e jour après l'accouplement*).

Le 15, deux fœtus (taille 6 cm) sont rejetés. La Lapine est sacrifiée le 16: il ne reste que des placentas en résorption, tous les fœtus ont été expulsés. Les glandes mammaires sont pleines de lait.

2^e Groupe d'expériences. — Le maintien de la grossesse n'a pu être obtenu mais l'avortement ne s'est pas produit dans les délais normaux.

Lapine 151. Prend le mâle le 26 avril 1933. Le 27 avril, on vérifie les pontes ovariennes.

A partir du 18 mai (*22^e jour de la grossesse*), on administre quotidiennement 3 *Unités de progestine Organon* (1). La castration est pratiquée le 18 mai. Aucun rejet de fœtus ne se produit.

La femelle est sacrifiée le 22 mai (*26^e jour après l'accouplement*). On trouve 3 *petits momifiés*. Pas de contractions musculaires des cornes utérines. Pas de lait.

La progestine semble avoir empêché les contractions du myomètre sans permettre l'évolution de la gravidité.

(1) La progestine Organon est un extrait lutéinique brut de provenance hollandaise. Nous avons vérifié qu'elle est douée d'une certaine activité.

Lapine 164. Prend le mâle le 16 juin 1933. Le 17 juin on vérifie qu'elle a nettement pondu.

La femelle est castrée bilatéralement le 26 juin (*au 10^e jour de la grossesse*) et reçoit pendant 4 jours une dose quotidienne de 3 Unités de *progestine Organon*.

Elle est sacrifiée le 30 juin (*au 14^e jour après l'accouplement*); on trouve dans les cornes des œufs en résorption mesurant environ 2 cm de diamètre contenant des fœtus morts de 5 mm. *Les placentas paraissent avoir continué leur développement et sont normaux à l'examen histologique.*

Sur la *Lapine 165* la castration a été effectuée au même moment de la grossesse (*10^e jour*). Aucun extrait n'a été injecté. L'animal est sacrifié au 14^e jour: la résorption est ici très poussée; le diamètre des œufs a moins de 1 cm. et il ne reste aucun fœtus. Les placentas sont en résorption.

Ces deux expériences nous permettent, jointes au cas témoin de développement de la dentelle après administration de *progestine Organon* à une Lapine castrée (*Lapine n° 137* de notre cahier de recherches), de reconnaître à ce produit une activité certaine, mais insuffisante pour permettre le maintien de la gestation.

3^e Groupe. — Cas dans lesquels l'avortement ne s'est pas produit.

Lapine 129. Prend le mâle le 8 février 1933. Le 9 février on vérifie les pontes ovariennes et on ligature l'oviducte droit.

Le 28 février (*au 20^e jour après l'accouplement*), on injecte 5 UR de Folliculine Choay dont on répète l'administration le lendemain. A partir du 2 mars et jusqu'au 6 mars on administre 47 cc d'extrait lutéinique également répartis chaque jour en 3 injections (*une Lapine témoin 132*, castrée, a présenté une très belle dentelle endométrale après avoir reçu 30 cc. en 5 jours du même produit).

L'animal est ovariectomisé bilatéralement le 3 mars (*au 23^e jour de la grossesse*) puis sacrifié le 7 mars: la corne gauche renferme 2 fœtus de 8 cm. (taille normale pour le 27^e jour); l'un est vivant, le second est mort (depuis peu de temps: on peut l'affirmer d'après sa longueur et son développement).

La corne stérile est assez volumineuse. Son aspect histologique rappelle celui de la Lapine 172 (fin de la phase 3). Elle offre des contractions. Présence de lait dans la glande mammaire.

Lapine 168. Prend le mâle le 6 juin 1933. Du 18 juin (12° jour après l'accouplement) au 21 juin, on lui administre 4,5 UL de progestine aimablement fournie par M. CORNER, qui nous a adressé 10 UL d'extrait.

Le 18 juin l'animal est castré bilatéralement par voie dorsale; l'opération provoque un traumatisme assez considérable: l'anesthésie insuffisante a entraîné une brusque extériorisation des intestins qu'il fut très difficile de remettre en place.

La Lapine est sacrifiée le 22 juin (au 16° jour de la grossesse): on trouve 8 fœtus de 1 cm. 8 tous vivants. (Les œufs avaient un diamètre de 2 cm. 5 à 3 cm.).

Lapine 167. Prend le mâle le 1^{er} juin à 10 h. Du 23 juin (22° jour après l'accouplement) jusqu'au 27 on administre 5,5 UL de progestine dose qui nous restait de l'envoi fait par M. CORNER.

Le 23 (22° jour de la gestation), l'animal est castré bilatéralement.

Le 28 juin, un avortement partiel survient; on trouve dans la cage un peu de sang et un membre de fœtus; la femelle est alors opérée par laparatomie médiane: les cornes sont gestantes et 3 masses fœto-placentaires sont extériorisées dans lesquelles on observe par transparence des petits vivants, qui remuent. L'expérience est démonstrative: elle prouve que la progestine empêche l'avortement qui suit dans les 48 heures la castration effectuée après le 20° jour.

Nous avons continué l'expérience en administrant jusqu'au 3 juillet de très fortes doses d'un extrait lutéinique préparé par nous-mêmes dans le but de savoir si l'accouchement surviendrait normalement.

Le 4 juillet, notre réserve de produit lutéinique s'épuisant, nous avons dû diminuer les quantités injectées. Or, le 5, un fœtus mort de 8 cm. 5 est rejeté. La Lapine est sacrifiée alors à 11 heures 30 et dans les cornes utérines on trouve 6 petits morts dont la taille est d'environ 10 cm; 2 fœtus sont très développés et leur décès semble récent. Il convient de bien mettre en évidence que tous ces fœtus ont gagné à peu près 6 cm. depuis le jour de la castration, date à laquelle ils devaient avoir de 4 à 5 cm.

Cette expérience apporte deux résultats:

1°) Un extrait lutéinique doué de la pureté et de l'activité désirables compense l'action néfaste exercée par la castration sur l'évolution de la grossesse; nous avons vu des petits vivants *in utero* cinq jours après l'ovariectomie. Au 22° jour, ils mesurent environ 4 cm. 5;

Ils ont atteint en l'absence d'ovaire, 10 cm. ce qui représente la taille normale à la naissance.

2°) Le terme normal semble avoir été dépassé. Il survient d'ordinaire entre le 30^e et le 32^e jour; or, le 5 juillet à 11 h. 30 nous sommes déjà au début du 35^e jour de la gestation; l'accouchement, mis en échec par nos injections de progestine, n'a pu survenir et les petits sont morts.

RÉSULTATS. — *La progestine injectée après castration à tous stades empêche l'avortement.*

On pourra s'étonner qu'une affirmation aussi catégorique soit appuyée sur un très petit nombre d'expériences positives et plusieurs résultats inconstants. Nous répondrons que ce n'est pas une question de pourcentage mais de valeur; nous regrettons certes de n'avoir pas eu à notre disposition des produits lutéiniques en quantité et en qualité suffisantes. Nos premiers extraits étaient sans doute impurs; peut-être renfermaient-ils de la folliculine et alors ils contenaient en eux-mêmes un germe d'impuissance, quelles que soient les doses administrées. La progestine Organon notamment s'est montrée susceptible de provoquer la dentelle endométrale chez une femelle castrée, elle a permis à des placentas de continuer leur évolution après double ovariectomie; mais n'a pas été capable de maintenir la gravidité normale, chez une Lapine castrée au 10^e jour de sa gestation. L'inconstance des résultats tient à l'imperfection de nos préparations chimiques. Le traumatisme a peut-être aussi joué parfois un rôle.

Nous remercions infiniment M. CORNER de son envoi qui nous a permis de terminer ce travail. Certain d'avoir en main la progestine d'activité désirable, qu'attestait d'ailleurs l'expérience 168, nous avons pu entreprendre dans d'excellentes conditions notre dernière expérience.

Tous les auteurs sont d'accord pour admettre que la castration effectuée après le 20^e jour interrompt la grossesse de la Lapine. Il suffisait pour affirmer que la déficience lutéini-

que est le facteur responsable de l'avortement qu'une seule fois l'administration de progestine empêchât l'action néfaste de l'ovariectomie. C'est le type le plus pur d'expérience cruciale. Les résultats obtenus chez les Lapines 129 et 167 avec les meilleurs produits entraînent la conviction.

TROISIEME PARTIE

DISCUSSION DES RESULTATS ET CONCLUSIONS

CHAPITRE I. — **Discussion des faits.**

CHAPITRE II. — **Synthèse des résultats et conclusions.**

DISCUSSION DES RESULTATS

ET CONCLUSIONS

Nous avons décrit, dans la deuxième partie de ce travail, toutes les expériences par nous réalisées; nous avons suivi pour cet exposé l'ordre même dans lequel elles furent pratiquées et qui correspond à une suite d'hypothèses successivement forgées puis soumises à la vérification; à la fin de chaque paragraphe nous indiquons schématiquement les résultats bruts auxquels nous étions parvenu. Il convient maintenant de dégager plus clairement les notions que ceux-ci nous enseignent, de les discuter en les confrontant avec ceux de recherches contemporaines portant sur le même objet, de les interpréter enfin. Cet effort de synthèse inductive nous conduira à des conclusions que nous apportons en réponse au problème.

Il est dangereux de s'élever d'emblée à des conceptions générales. Aussi étudions-nous successivement dans deux chapitres différents:

- I — La discussion des faits envisagés séparément série par série;
 - II — La synthèse des résultats.
-

CHAPITRE PREMIER

DISCUSSION DES FAITS

Nous subdivisons ce chapitre en sous-chapitres dont la suite peut paraître décousue. Il s'agit de travaux personnels et de recherches récentes qu'il nous a été difficile de juger avec le recul suffisant et de situer dans un cadre rigide; nous avons sacrifié l'élégance de la forme à un plan plus malléable qui satisfait mieux notre souci d'impartialité.

1. — Evolution de l'endomètre de la corne stérile aux différents stades de la grossesse.

Nous sommes les premiers (COURRIER et KEHL 1929) à avoir utilisé le procédé de la corne stérile pour y étudier les transformations de l'endomètre. Peu avant nous GERARD et KNAUS avaient employé la même technique, mais à des fins très différentes.

Pour étudier le rôle de l'embryon dans la formation du placenta maternel, GERARD (Arch. de Biol. 1927, p. 423) a sectionné, chez des Souris femelles, la trompe utérine d'un côté; après fécondation par un mâle normal, les embryons se développent seulement dans la corne correspondant au côté non opéré. Les animaux sont sacrifiés aux 10^e, 13^e, 15^e jours de leur gestation unilatérale et voici l'unique allusion faite par l'auteur aux transformations observées: « Toujours la corne non

gestante s'est montrée uniformément mince; à la coupe transversale son chorion ne présentait aucun changement notable.»

KNAUS (1928) s'est servi du même procédé chez des Lapines pleines pour étudier les contractions du muscle de la corne non gestante aux différents stades de la grossesse. Les faits qu'il a décrits seront relatés au sous-chapitre 7 de ce chapitre.

Nous avons donc ligaturé une trompe utérine dans le but d'observer, aux différents stades de la grossesse, les modifications endométrales de la corne stérile servant comme test de l'activité lutéinique. Nous décrivions nos premiers résultats dès 1929 (C. R. Soc. Biol., 1^{er} juin), complétés l'année suivante (C. R. Soc. Biol., 19 juillet 1930). Nous avons insisté sur les trois stades que marque cette évolution de la muqueuse utérine chez la Lapine.

— Au cours du premier stade se développe une dentelle, témoin de l'activité lutéinique: cette phase évolutive est analogue à celle que BOUIN et ANCEL ont décrit dans la pseudo-grossesse. Pendant la gravidité, elle a une durée un peu plus longue.

— Une phase involutive succède à la précédente. Elle est comparable à celle qui survient en pseudo-grossesse, tout en offrant un léger décalage chronologique.

— La 3^e phase est marquée par une considérable hypertrophie avec congestion intense; elle s'installe vers le 20^e jour de la grossesse, elle est très spéciale; nous la décrivions en ces termes: « en fin de grossesse, cette corne est munie d'une large lumière; les glandes, beaucoup moins nombreuses qu'au début, peuvent se dilater. Le chorion est très vascularisé, la musculature est épaisse. L'épithélium, très élevé, est composé par de vastes territoires cellulaires bien délimités; chacun d'eux renferme des noyaux en fragmentation et possède une bordure en brosse; ces territoires épithéliaux semblent pro-

liférer; des fragments sphériques s'en détachent qui dégénèrent dans le cavum; ce processus rappelle l'évolution du trophoderme placentaire. »

Ces recherches ont été reprises chez la Lapine par KNAUS (Archiv. Gynäk. 1930, vol. 141, p. 374), qui signale la desquamation du syncytium superficiel de la corne stérile en fin de grossesse et le revêtement du chorion par un épithélium né de la prolifération des culs de sac glandulaires. Mais il semble confondre les « Monster-cells » de MINOT avec le syncytium épithélial; nous n'avons jamais rencontré de « Monster-cells » dans la corne stérile. L'étude de la corne stérile a été faite chez d'autres espèces animales par ALLEN chez le Rat (Anat. Record, janvier 1931), DEANESLY et PARKES chez la Lapine, la Souris en gestation et en lactation, le Rat, le Cobaye (Proc. Roy. Soc. B., 1931, vol. 109, p. 196). Ces derniers auteurs décrivent des transformations aussi intéressantes chez la Souris que chez la Lapine: après une évolution exactement comparable à celle de la pseudo-grossesse survient une « phase nouvelle » propre à la seconde moitié de la gestation; elle est remarquable par la distension des glandes utérines qui survient alors. Juste avant l'accouchement se fait l'involution qui s'accompagne d'une hémorragie dans le stroma tissulaire. Les auteurs s'efforcent d'établir une liaison chronologique entre l'évolution morphologique des corps jaunes et celle de la corne stérile. Chez le Rat et chez le Cobaye, ils n'ont pas observé de transformations utérines intéressantes. D'ailleurs la corne stérile des femelles gestantes unilatéralement n'offre pas, dans toutes les espèces, une évolution caractéristique en trois stades comme chez la Lapine. HAMMOND et MARSHALL (1930) ont constaté chez le Furet que « the changes undergone during pregnancy by one uterine horn made sterile artificially are similar to those occurring during pseudo-pregnancy but the dimensions of the horn are greater ». COURRIER et GROS (1932) ont noté que chez les

Chattes pleines l'aspect endométral « en dentelle » persiste dans la corne stérile qui s'hypertrophie à la fin de la grossesse.

KLEIN a récemment repris l'évolution de l'endomètre de la corne stérile dans la grossesse unilatérale chez la Lapine (C. R. Soc. Biol., 13 avril 1932; C. R. Soc. Biol., 3 mars 1933; Bull. d'Hist. appl., décembre 1933. Il décrit en détail l'évolution du syncytium de la 3^e phase de la grossesse et apporte des données cytologiques très importantes au sujet de la reconstitution de l'épithélium endométral superficiel en fin de pseudo-gestation et de gestation (1).

Reste à élucider la signification qu'il convient d'accorder aux trois stades envisagés chez la Lapine.

Il est certain que la prolifération en dentelle correspond à une phase d'activité lutéinique. Mais :

L'involution épithélio-glandulaire marque-t-elle le déclin de la sécrétion des corps jaunes ?

Quelle est la cause du développement et de la congestion de la fin de la grossesse ?

2. — Essai de prolongation expérimentale de la dentelle.

Pour affirmer que la régression de la dentelle est la conséquence de la cessation d'activité des corps jaunes, il fallait encore montrer qu'en présence d'un stimulus lutéinique persistant l'involution épithéliale n'apparaît pas. En 1932, KLEIN (C. R. Soc. Biol., 13 avril) a écrit: « L'évolution de la muqueuse utérine à la fin de la vraie grossesse donne lieu à des interprétations différentes. COURRIER et KEHL, et à leur suite DEANESLY et PARKES voient dans ce phénomène une involu-

(1) Nous regrettons simplement que, dans une revue de 25 pages, KLEIN n'ait pas cru devoir signaler les différents auteurs qui avant lui ont étudié les manifestations morphologiques de la corne stérile d'une Lapine pleine.

tion, une désintégration de la muqueuse qui serait identique à celle qui se produit à la fin de la pseudo-grossesse, mais qui serait simplement plus tardive et cette régression serait le témoin de la cessation de l'activité lutéinique. » Cet auteur a critiqué nos conclusions sans les lire attentivement. On pouvait certes *supposer* que la régression de la dentelle était le témoin de la cessation de l'activité lutéinique. « Mais pour *établir définitivement ce fait*, disions-nous en 1929, *il faut encore montrer que l'atrophie de l'endomètre ne s'effectue plus si la période d'activité lutéinique est expérimentalement prolongée* ». Nous avons poursuivi des recherches dans ce sens et l'année suivante (C. R. Soc. Biol., 19 juillet 1930), c'est-à-dire *deux ans* avant la communication de KLEIN, nous étions en mesure de déclarer : « Nous avons vu, dans un certain nombre de cas, que l'apparition de nouveaux corps jaunes ovariens, déclanchée par des extraits préhypophysaires, injectés à partir du huitième jour de la grossesse jusqu'au dix-huitième, n'empêchait pas la régression glandulaire dans la corne stérile, dont l'aspect « en dentelle », s'estompe peu à peu. *La disparition des glandes dans la deuxième moitié de la gestation ne peut donc pas être considérée comme une preuve du repos lutéinique.* »

Nous avons en effet constaté que l'injection répétée de produits pituitaires en gestation unilatérale comme en pseudo-gestation n'empêche pas la régression de la dentelle; cette involution survient inéluctablement et dans les délais normaux quand l'expérience est faite sur une femelle pleine, souvent après un certain retard quand l'expérience est faite sur une femelle pseudo-gravide. (Algérie Médicale, janvier 1930).

Au moment où nous avons relaté ces expériences, les résultats étaient en contradiction avec ceux de A. S. PARKES qui prétendait obtenir, par prolongation expérimentale de l'activité lutéinique chez la Lapine pseudo-gestante, le main-

tien du développement utérin. Mc PHAIL a récemment avancé que l'injection d'urines de Femme gestante répétée tous les 10 jours maintient la dentelle (*The Journal of Physiology*, 28 juillet 1933 (1)). Mais ROBSON vient, dans une série d'articles (*The Quarter. Journ. of Exp. Physiol.*, 1932-33), d'analyser l'influence de la répétition des injections de différents produits gonadotropes sur la réaction épithéliale. L'activité endométrale ne persiste pas indéfiniment bien qu'elle soit souvent prolongée, ainsi que nous l'avons noté. Ce sont les urines de Femme enceinte qui ont entraîné les persistances de dentelle les plus longues. Il faut admettre que l'action des produits administrés est complexe, qu'elle varie avec chacun d'eux et que les résultats doivent être soumis à une interprétation délicate; peut-être les urines gestantes déclanchent-elles une sécrétion folliculaire que ne provoquent pas les extraits hypophysaires; elles induiraient ainsi une série de phases lutéiniques successives et non point une phase lutéinique persistante en l'absence d'autre hormone ovarienne ?

Nous avons eu recours à l'extrait anté-hypophysaire à un moment où nous ne possédions pas encore de progestine. Or, HISAW et LEONARD (*The Amer. Journ. of Physiol.*, avril 1930) et HISAW, LEONARD et FEVOLD (*The Amer. Journ. of Physiol.*, 1^{er} mars 1932) administrent des extraits de corps jaunes à des femelles préalablement castrées et sensibilisées par la folliculine; ils constatent que malgré le traitement l'endomètre rentre petit à petit au repos; nous l'avons vérifié nous-mêmes depuis (inédit) et ainsi se confirment les conclusions que nous obtenions avec la technique des extraits pituitaires. « Quand l'involution utérine a commencé au cours d'une grossesse ou d'une pseudo-grossesse chez la Lapine, l'éclosion dans l'ovaire de nouveaux corps jaunes est incapable d'arrê-

(1) Nous l'avons nous-même vérifié (Lapines 170 et 171), novembre 1933, inédit.

ter cette atrophie. Si l'apparition des nouveaux corps jaunes se produit assez tôt au cours de la phase lutéinique normale, elle retarde quelque peu l'involution utérine; cependant celle-ci se déclanche rapidement malgré la présence dans l'ovaire de ces jeunes corps jaunes. » (R. COURRIER et R. KEHL, *Algérie Médicale*, janvier 1930). C'est également l'opinion de M. ALLEN qui, dans une lettre adressée le 19 mai 1931 à M. COURRIER, dit: « We have found that proliferation of the rabbit's endometrium is not maintained indefinitely by continued injection of corpus luteum extracts containing progestin. The findings agree with those you and R. KEHL have published in « *Algérie Médicale* » showing the effects of anterior lobe injections. » Nous pouvons affirmer que l'involution de la dentelle observée au cours de la grossesse ne signifie pas que le corps jaune a cessé d'agir à ce moment.

Nous sommes amené à poser, sous toutes réserves, des hypothèses sur les conditions qui président à l'établissement et à l'évolution de la réaction épithéliale:

1°. — Un premier facteur à envisager est l'éloignement par rapport à la phase folliculaire. On sait que la progestine n'agit qu'après sensibilisation par la folliculine. Pour LEONARD, HISAW et FEVOLD, au 15^e jour des injections d'extraits lutéiniques chez les femelles castrées, on est trop loin de la sensibilisation folliculaire pour observer une réponse endométrale persistante. On peut penser que l'involution de la dentelle en grossesse comme en pseudo-grossesse dépend de l'éloignement de la phase œstrienne.

2°) Un deuxième facteur susceptible de jouer est la quantité de progestine libérée. Nos recherches, que confirment celles de ROBSON, nous ont montré que l'on peut retarder sans l'empêcher la disparition de la dentelle en pseudo-grossesse. Or les processus involutifs utérins surviennent dans les conditions normales plus lentement pendant la gestation unilatérale que pendant la pseudo-gestation; ne pourrait-on sup-

poser que ces différences chronologiques tiennent à l'existence d'une activité lutéinique plus forte et plus longue dans le premier cas que dans le second ? Ainsi s'expliquerait la possibilité de prolonger pendant la pseudo-grossesse une réaction qui offre une durée supérieure pendant la grossesse où la sécrétion des corps jaunes est intense et persistante.

3^e) La cause déterminante de l'involution épithélio-glandulaire qui se manifeste malgré l'administration continue de progestine peut tenir au récepteur lui-même. La capacité réactionnelle de l'endomètre au stimulus lutéinique n'est peut-être pas indéfinie; un moment arrive où la muqueuse ne répond plus à l'hormone qui la commande. C'est cette dernière hypothèse que nous avançons dans notre communication parue in « Algérie Médicale » 1930 (R. COURRIER et R. KEHL).

3. — La corne stérile en fin de grossesse.

Les transformations morphologiques qui surviennent après le 20^e jour dans l'endomètre de la corne stérile dénotent vraisemblablement la venue d'un processus actif. DEANESLY et PARKES déclarent: « This second phase of glandular development may be correlated with the enlargement of the corpus luteum at about mid pregnancy. The possibility that the endometrium of the sterile horn is influenced by foetal or placental activity cannot be definitely excluded. »

KLEIN semble rapporter cet aspect à un stimulus lutéinique: après ablation de la corne gravide d'une Lapine en gestation unilatérale aux 15^e, 18^e jour après l'accouplement, il constate, dans la corne stérile de l'animal sacrifié 5 à 8 jours plus tard, que « le puissant syncytium qui aux environs du 20^e jour de la grossesse devrait border la lumière de la corne utérine et la portion supérieure des invaginations glanduliformes fait complètement défaut »; la muqueuse « ne présente point l'évolution et le remaniement si caractéristique

de la deuxième partie de la grossesse. L'examen histologique de la muqueuse montre donc que la sécrétion lutéinique est tarie. » Pourtant jamais l'administration de progestine à des Lapines castrées n'a provoqué de modifications analogues à celles observées en fin de grossesse; aucune expérience jusqu'à ce jour ne permet de considérer l'aspect de la 3^e phase comme un test d'activité lutéinique; en enlevant la corne gravide, KLEIN supprime fœtus, placenta et interrompt la grossesse avec toutes les perturbations humorales que ce fait peut entraîner. Nous nous empressons de signaler que dans son travail paru en décembre 1933 in « Bulletin d'Histologie » KLEIN n'affirme plus que la troisième phase de la gestation est uniquement conditionnée par le corps jaune. « Lorsqu'on supprime ou les corps jaunes, ou les placentas, on empêche l'évolution typique du syncytium de grossesse..... Il n'est pas possible de dire, pour le moment, si l'ensemble des deux organes ou si l'un des deux isolément est responsable de la structure syncytiale à partir du quinzième jour de la grossesse. »

Nous avons rapproché cette hypertrophie et cette intense congestion observées chez la Lapine d'un phénomène expérimental mis en évidence par R. COURRIER chez le Cobaye: dans cette dernière espèce, l'injection de folliculine après le part maintient un développement considérable des cornes utérines et empêche la régression qui survient normalement après l'accouchement. Cette régression physiologique des cornes utérines se produit chez le Cobaye au cours de la phase lutéinique qui suit l'oestrus du post-partum. L'hormone sécrétée alors par les corps jaunes n'est pas capable de maintenir comme la folliculine l'hypertrophie utérine de la fin de la grossesse. Ne serait-ce pas une folliculine qui, jointe peut-être à un stimulus lutéinique déclinant, entraînerait l'hypertrophie et la congestion de la corne stérile en fin de gestation chez la Lapine ? PHILIPP (1929) a décelé cette hormone dans

le sang des Lapines pleines au cours de la 4^e semaine. On sait qu'elle existe en grande quantité dans le milieu intérieur, les urines et le placenta de Femmes enceintes au cours des derniers mois; qu'elle s'y rencontre encore après la castration, ce qui lui a fait attribuer une origine placentaire.

Pour soumettre notre hypothèse au contrôle expérimental nous avons injecté de la folliculine à des Lapines à différents stades de la pseudo-grossesse. Nous avons été conduit à des données intéressantes sur l'antagonisme humoral ovarien; nous avons certes provoqué dans ces conditions, entre autres phénomènes, une hypertrophie utérine et une congestion de l'endomètre plus fortes encore que celles observées dans la corne stérile d'une gestation finissante (voir COURRIER et KEHL, C. R. Soc. Biol., 18 juin 1931, T. CVII, p. 1547 et C. R. Ass. Anat. Varsovie, août 1931), mais nous n'avons pas obtenu l'évolution si caractéristique du syncytium superficiel qui survient après le 20^e jour de la gravidité. Peut-être étions-nous dans de mauvaises conditions au point de vue quantitatif? Peut-être les hormones placentaires ont-elles une structure chimique et une action spécifiques? Mieux vaut entreprendre de nouvelles recherches que de philosopher sur des inconnues après des échecs.

Le facteur responsable des transformations morphologiques de la fin de la gestation reste à préciser. Est-il unique?

4. — Le déciduome pendant la grossesse unilatérale.

Le traumatisme expérimental de la muqueuse dans la corne stérile d'une Lapine pleine suscite une transformation déciduale que l'on obtient avant l'implantation, mais qui ne se produit plus à partir du 12^e jour (R. COURRIER et R. KEHL, C. R. Soc. Biol., 19 juillet 1930). Ces expériences ont été reprises par W. M. ALLEN chez le Rat (Anat. Record, janvier 1931); cet auteur constate que le déciduome ne se forme

plus après le 7^e jour de la gestation unilatérale; il en conclut que l'endomètre de cet animal n'est plus sensibilisé après la nidation qui survient dans cette espèce entre le 4^e et le 6^e jours post-œstrus. « These results, therefore, lead to the conclusion that the rat's endometrium does not remain sensitized after the period during which the embryos are implanting. » L'auteur montre d'autre part l'existence d'une relation quantitative entre le nombre de déciduomes obtenus et le moment où le traumatisme a été réalisé; si au 4^e, 5^e jour on peut déclancher la formation de plusieurs tumeurs, entre le 5^e et le 7^e jours on n'en crée plus à volonté; une ou deux seulement se développent, d'ailleurs petites.

La potentialité des cellules conjonctives de l'endomètre à réagir aux excitations traumatiques par mutation déciduale est sous la dépendance du stimulus lutéinique. A-t-on le droit de décréter que le corps jaune a cessé de fonctionner quand la réaction ne s'obtient plus ? — pas forcément; les tests sont soumis à un déterminisme étroit, il ne faut pas l'oublier.

Peut-être la réaction ne se manifeste-t-elle plus parce que, ainsi que le suggère ALLEN, « the proper relations of œstrin and the corpus luteum hormone, or hormones, are not present. » Peut-être demande-t-elle de la part des corps jaunes une intensité sécrétoire liminaire qui n'est pas atteinte ? Nous avons étayé cette dernière hypothèse sur des faits précis. Dans notre Laboratoire, A. BROUHA (C.R. Soc. Biol., 1933, T. CXII, p. 1274) et R. COURRIER et R. KEHL (C.R. Soc. Biol., T. CXIII, p. 607) ont démontré au moyen de plusieurs techniques que chez la Lapine le déciduome demande un seuil de progestine assez élevé et notablement plus haut que la dentelle épithélio-glandulaire. Il est logique de supposer que le déciduome ne s'obtient plus à partir d'un certain stade de la grossesse parce que l'activité des corps jaunes diminue et devient inférieure au besoin liminaire de ce test. On ne peut

pas déclarer qu'après l'implantation les corps jaunes ont cessé d'agir, mais tout au plus qu'un fléchissement de la courbe sécrétoire lutéinique survient alors.

5. -- Mise en échec du corps jaune pendant la grossesse.

La mise en échec des corps jaunes de grossesse peut être obtenue par différentes techniques. Nous envisagerons et discuterons dans deux paragraphes distincts les résultats fournis par:

- a) La méthode non traumatisante: Administration de folliculine (Avortement folliculinique).
- b) Les méthodes traumatisantes qui ont permis plusieurs séries de recherches (Hypophysectomies, Castrations et destructions de corps jaunes).

a) AVORTEMENT FOLLICULINIQUE.

Nous avons, les premiers, mesuré la sensibilité à la folliculine de la Lapine gestante et nous avons constaté que sa courbe croît entre le 5^e et le 12^e jours (COURRIER et KEHL, C. R. Soc. Biol., 19 janvier 1933, T. CXII, p. 675): en effet, la même dose d'hormone folliculaire qui, injectée aux 12^e et 13^e jours ou aux 16^e et 17^e jours détermine la résorption des embryons, n'entrave en rien l'évolution des œufs et le maintien de la gravidité quand on l'administre aux 5^e et 6^e jours. Le moment critique se situe chronologiquement à l'implantation.

Les Lapines pleines après le 20^e jour restent encore très sensibles à de faibles doses de folliculine qui entraînent l'avortement ou l'accouchement prématuré.

Nous devons citer ici les travaux de MAINO (Archivio dello Istituto Biochemico Italiano, fasc. IV, 1932) dont nous avons

eu connaissance peu après la publication de nos recherches: l'auteur aborde comme nous le problème de l'action des injections folliculaires sur l'évolution de la gestation chez la Lapine; il en administre de très fortes doses (2.000 à 2.500 Unités Laqueur quotidiennement pendant 10 jours); tous les animaux avortèrent. Notre collègue italien, s'étant toujours placé au-delà du seuil de tolérance, ne put fournir aucune indication sur la sensibilité différentielle à des stades successifs. Il n'apporte aucun fait nouveau: R. COURRIER a signalé dès 1928 l'influence nocive de l'hormone folliculaire à des doses supérieures à 80 UR vis-à-vis de la nidation chez la Lapine; les travaux de certains auteurs (SMITH, PARKES et BELLERBY, 1926) ont démontré chez plusieurs espèces de Mammifères que cette hormone a un pouvoir abortif. Notre apport fut de mesurer la courbe quantitative de ce pouvoir abortif chez la Lapine pleine à différents moments; l'intérêt de nos résultats réside dans leur opposition à une hypothèse généralement admise qui est la suivante: la sensibilité à la folliculine diminuerait à mesure que la grossesse se poursuit.

Cette hypothèse était appuyée sur des expériences nombreuses et concordantes effectuées chez le Rat (BROUHA et SIMONNET; SMITH; LEVIN, KATZMANN et DOIZY), la Souris (PARKES et BELLERBY; ZONDEK et ASCHHEIM; GOSTIMIROVIC, ont montré qu'il faut pour déclencher l'avortement à la fin de la gestation injecter des doses d'hormone folliculaire deux à trois fois plus fortes qu'au début); le Cobaye (KELLY; COURRIER, KEHL et RAYNAUD ont vérifié la tolérance de cet animal à la folliculine dans les derniers stades de la gravidité (1) et R. COURRIER a utilisé cette méthode dès 1924 pour provoquer une crise génitale expérimentale chez le fœtus).

(1) Nous avons noté d'ailleurs que le vagin de la mère ne réagit pas; ce fait a été depuis confirmé chez le Rat par LEVIN, KATZMANN et DOISY.

Il nous faut maintenant:

1. — Interpréter nos résultats;
2. — Expliquer la divergence entre nos résultats chez la Lapine et ceux obtenus chez les autres espèces animales.

1. — « On connaît d'une part l'existence d'un antagonisme humoral entre les substances folliculaire et lutéinique. On sait d'autre part que le corps jaune est indispensable au maintien de la gestation chez la Lapine pendant les 15 ou 20 premiers jours tout au moins (1). Nous supposons que c'est justement à la mise en échec de l'activité lutéinique que la folliculine doit son action abortive. Cela indiquerait que le corps jaune gestatif est moins actif au 12^e jour qu'au 5^e (2) » (R. COURRIER et R. KEHL, 1933).

Ces données concordent avec celles fournies par la technique du déciduome expérimental pour indiquer que la nidation est contemporaine d'une diminution d'activité lutéinique.

2. — Restent à discuter les divergences entre la physiologie de la Lapine et celle des autres espèces. Rappelons que chez le Cobaye gravide l'ovaire n'est plus indispensable après le premier mois de la gestation; à partir de cette date la folliculine injectée ne saurait entraîner l'avortement par mise en échec des corps jaunes puisque ceux-ci ne sont plus

(1) Nous n'avions pas encore effectué les expériences de contre-épreuve de castration.

(2) Nous ajoutons dans cette communication : « Nous comptons aussi répéter les mêmes expériences en injectant simultanément les hormones folliculaire et lutéinique pour voir si c'est bien le phénomène de l'antagonisme humoral qui est en jeu ». Chez les Lapines 136 et 138 nous avons administré aux 12^e et 13^e jours de la gestation 40 U R de Folliculine Choay accompagnées de Progestine : la résorption s'est néanmoins produite. Il faut vraisemblablement incriminer l'impureté de nos extraits lutéiniques (pour la Lapine 138 il s'agissait de l'extrait Organon. Voir les expériences de contre-épreuve de castration). Ces deux expériences n'ont aucune valeur et doivent être reprises.

fonctionnels. Rien d'étonnant à ce que ces femelles tolèrent alors des doses d'hormone folliculaire qui auraient interrompu leur gestation par phénomène d'antagonisme quelques semaines plus tôt quand les corps jaunes étaient nécessaires au maintien de la grossesse. On peut donc supposer que la courbe croissante de tolérance à la folliculine obtenue par les auteurs s'explique de la façon suivante: durant les premiers stades l'avortement est déclenché par un phénomène d'antagonisme qui mesure bien le pouvoir neutralisateur des corps jaunes; plus tard, la sensibilité à cette hormone diminue non point parce que l'activité des corps jaunes va en augmentant ainsi que PARKES l'avait admis, mais bien au contraire parce que cette activité a disparu. Chez ces espèces la physiologie de la grossesse est nettement scindée en deux phases très différentes; chez la Lapine, la première phase existe seule: la courbe de tolérance à la folliculine ne se relève guère en fin de gestation, fait en faveur d'un rôle fonctionnel lutéinique persistant jusqu'à l'accouchement. Envisagée au point de vue de l'Endocrinologie des corps jaunes, la grossesse entière de la Lapine correspond au premier mois de la grossesse du Cobaye.

b) LES MÉTHODES TRAUMATISANTES.

La mise en échec des corps jaunes gestatifs a été obtenue par de nombreux auteurs au moyen de techniques traumatisantes: hypophysectomies, castrations, destructions de corps jaunes.

1. — *Hypophysectomies.* — On sait que l'ablation de l'hypophyse au cours de la phase lutéinique entraîne, chez la Lapine, l'atrophie rapide des corps jaunes (SMITH et WHITE). Or, le blocage de la circulation pituitaire comme l'extirpation de la glande chez des Lapines pleines détermine l'avortement (HILL et PARKES, WHITE : *The American journal of Physiology*, nov. 1932). Ces expériences, reprises par FIOR

(The American journal of Physiol., 1^{er} avril 1933), avec une technique très originale et sur un grand nombre de Lapines gravides, ont provoqué l'interruption de la gestation dans tous les cas et à tous les stades. Par contre, PENCHARZ, RICHARD et LONG (Amer. Journ. Anat., 15 juillet 1933), bientôt suivis de SELYE, COLLIP et THOMSON (Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., octobre 1933) montrent que chez les Rats ou les Souris on peut parfois enlever l'hypophyse pendant la grossesse sans déclencher l'avortement. Il est vrai que SMITH (1930) a déclaré que, chez le Rat, les corps jaunes n'invoquent pas après hypophysectomie. Retenons que l'avortement suit toujours la destruction de la glande pituitaire chez la Lapine.

2. — *Castrations et destructions de corps jaunes.* — Ces recherches ont été longuement relatées et discutées dans la première partie de ce travail. Nous rappellerons que les auteurs sont aujourd'hui d'accord pour admettre que la castration comme la destruction des corps jaunes est toujours suivie d'avortement chez la Lapine. Nous l'avons constaté nous-même, après tant d'autres.

Les résultats sont aussi précis que l'interprétation en est délicate. *Dans toutes ces expériences l'avortement peut aussi bien dépendre du choc opératoire que de la déficience lutéinique.* Et ce ne sont pas les hypophysectomies qui éclairciront la question, le traumatisme qu'elles provoquent est encore supérieur à celui des castrations.

ABDELL (1928) avait eu recours, pour trancher le dilemme, à des cautérisations de parenchyme ovarien entre les corps jaunes et observé que, après cette intervention, la grossesse évoluait normalement. Nous avons nous-même, chez la Lapine 159, pratiqué des destructions de tissu interlutéinique au 22^e jour après le coït; l'animal, sacrifié 6 jours plus tard, était gravide et renfermait 3 fœtus vivants de 8 cm. 5. Peut-on affirmer que le traumatisme témoin réalisé dans ce cas est aussi violent que celui nécessité par la destruction totale

des corps jaunes ? La discussion risque de s'égarer dans des subtilités incontrôlables. D'ailleurs, l'expérience d'ALLEN et CORNER nous enseigne que, chez les femelles castrées sitôt après l'accouplement, il n'est pas nécessaire de poursuivre l'administration de progestine après le 20^e jour pour maintenir la gravidité jusqu'au terme. M. CORNER confirmait ses résultats dans une lettre toute récente adressée à M. COURRIER le 11 septembre 1933: « In fact when castration is made very early, on the first or second day of pregnancy, we have found that progestin is not necessary after the 20th day ». Voici le fait. Devons-nous l'interpréter en disant qu'après le 20^e jour il n'est plus besoin de progestine pour l'évolution de la grossesse ?

Devant toutes ces contradictions, nous avons songé à serrer le problème de plus près en réalisant une expérience qui fournisse la preuve cruciale et dont l'interprétation ne laisse aucune place à l'hypothèse; nous la rappelons ici avec ses résultats:

- 1°) La castration après le 20^e jour entraîne l'avortement;
- 2°) La castration effectuée dans les mêmes conditions n'entraîne pas l'avortement si l'on a soin d'administrer des doses suffisantes de progestine active.

Les déductions sont faciles à tirer:

- 1°) Nous pouvons incriminer la déficience lutéinique comme facteur abortif de la castration à tous stades chez la Lapine.

- 2°) Le corps jaune est indispensable chez la Lapine jusqu'à l'accouchement, ce qui est une différence fondamentale avec la physiologie de la grossesse chez la Femme et le Cobaye.

- 3°) L'expérience d'ALLEN et CORNER s'explique par une lente résorption de progestine survenant après la dernière injection. Elle prouve que la quantité d'hormone lutéinique nécessaire au maintien de la grossesse après le 20^e jour est bien minime.

6. — Comparaison entre l'action de la folliculine et celle de la progestine sur l'évolution de la grossesse.

La progestine, injectée à fortes doses dans la dernière semaine de la gravidité, n'a pas d'influence nocive sur l'évolution de la gestation (Expérience 160). Quand les injections sont poursuivies après le 30^e jour, elles retardent et souvent même empêchent la mise bas (expérience 167). Nos résultats confirment sur ce dernier point ceux d'ALLEN et CORNER qui, après avoir administré jusqu'au-delà du terme des extraits lutéiniques à des Lapines castrées au premier jour de la grossesse, ont trouvé au 36^e jour des fœtus morts dans l'utérus (1). Ces faits sont conformes à ceux de prolongation de la gravidité obtenus chez le Rat à l'aide de produits hypophysaires lutéinisants par TEEL; EVANS et SIMPSON; ENZEMANN, SAPHIR et PINCUS, HAIN — et à l'aide de progestine par NELSON, PFIFFNER et HATERIUS (1930); MIKLOS (1930); MANDELSTAMM et TSCHAIKOWSKY (1932).

La folliculine à partir de certaines doses, dont nous avons discuté la courbe aux différents stades, interrompt la grossesse; injectée en quantités relativement faibles au cours de la dernière semaine, elle entraîne chez la Lapine l'accouchement prématuré, tandis que d'autres espèces sont moins sensibles. Plusieurs auteurs ont recherché la présence d'hormone folliculaire dans le milieu intérieur pendant la gestation chez la Femme: ils ont noté que la concentration de la folliculine dans le sang et dans les urines augmente progressivement au cours des derniers mois pour atteindre son maximum au part (SIEBKE 1929; ZONDEK 1930; RUNGE et CLAUSNITZER 1932;

(1) Ce mémoire était à l'impression quand nous avons pris connaissance de la note de K. PORTMANN à la Société de Biologie (Janv. 1934. T. 115, p. 89) montrant que, chez la Lapine, par l'emploi d'une hormone lutéinique on réussit à empêcher l'accouchement, ce qui confirme les recherches d'ALLEN et CORNER et les nôtres.

RUNGE, HARTMANN et SIEVERS 1932); on met cette hormone en évidence dans le placenta. L'excrétion de la folliculine n'est pas interrompue par la castration précoce (WALDSTEIN 1929): ce qui a conduit à lui assigner une origine placentaire. Ces données sont aujourd'hui bien connues. PHILIPPS (1929) étudie la folliculinémie de la Lapine: jusqu'au 20^e jour il ne rencontre pas cette hormone; dans le milieu de la 4^e semaine, il parvient à isoler dans 4 cc de sérum une dose suffisante pour produire le rut chez des Souris castrées. N'est-ce pas cette folliculine qui déclanche l'accouchement, puisque nous avons mis en évidence, par nos recherches, la sensibilité de la Lapine pleine à cette hormone ?

7. — Les contractions utérines pendant la grossesse

Nos expériences nous amènent à discuter le mécanisme de l'accouchement; il nous faut donc laisser une place à l'étude des contractions utérines de la grossesse, bien que n'ayant jamais fait de recherches sur ce sujet. Dans l'exposé de cette question déjà riche d'une grosse bibliographie nous serons aussi bref que possible nous limitant aux travaux fondamentaux.

Des recherches nombreuses ont montré que les contractions du muscle utérin sont étroitement soumises aux hormones ovariennes: la folliculine détermine des contractions puissantes; la progestine les arrête; cette influence opposée se révèle *in vitro* (BLAIR 1923; KEYE 1923; CORNER 1923; WISLOCKI et GUTTMACHER 1923; LAQUEUR 1925; FRANK, BONHAM et GUSTAVSON 1925; BROUHA et SIMONNET 1927), comme *in vivo* (REYNOLDS 1931). L'extrait hypophysaire postérieur provoque normalement une contraction des fibres musculaires: ces contractions sont accentuées s'il s'agit du muscle utérin en phase folliculaire; elles sont empêchées pour le même muscle en phase lutéinique (KNAUS; CLAUBERG; HARTMANN et STÖRRING).

KNAUS (1927-30) a étudié les contractions du muscle utérin de la corne stérile chez une Lapine en gestation unilatérale à des moments différents de la grossesse. Les expériences ont été faites *in vitro*: le muscle prélevé est mis en présence de rétropituitrine. Voici les résultats:

1°) 32 heures après le coït l'utérus ne réagit plus à la rétropituitrine.

Pendant la première moitié de la grossesse et jusqu'au 16^e jour, loin d'obtenir une contraction, on a un relâchement de la tonicité musculaire avec la vaso-pressine et avec l'ocytocine.

2°) Du 16^e au 20^e jour l'ocytocine n'a pas d'action, tandis que la vaso-pressine à fortes doses provoque la contraction.

3°) A partir du 20^e jour et pendant la dernière partie de la grossesse la réaction à l'ocytocine réapparaît. Une fois établie, elle va en augmentant au cours des derniers stades.

4°) Au 30^e jour, la réaction à l'ocytocine est très forte; après le part une contracture tétanique se maintient pendant 40 minutes. Les contractions décroissent pendant la semaine qui suit l'accouchement.

A noter que :

1°) En pseudo-grossesse, la réaction à l'ocytocine inhibée jusqu'au 16^e jour reprend ses caractères normaux au 17^e.

2°) L'ablation de la corne gravide au 10^e jour d'une gestation unilatérale place la corne stérile dans les conditions de la pseudo-grossesse et sa contractilité redevient normale au 17^e jour.

3°) 10 heures après l'extirpation des corps jaunes, le myomètre réagit à la pituitrine.

KLEIN (1933) a repris et confirmé ces recherches. Il a montré d'autre part que l'« on peut prolonger l'inertie musculaire en présence de l'hormone post-hypophysaire au-delà du 18^e jour de la pseudo-grossesse, en injectant aux animaux des extraits actifs de corps jaune. »

KNAUS interprète ses résultats en admettant que: le pouvoir inhibiteur du corps jaune (1) pendant la première moitié de la grossesse est la preuve du plein fonctionnement lutéinique (2).

— ce pouvoir inhibiteur s'atténue à partir du 18^e jour parce que l'activité des corps jaunes diminue alors. Il admet enfin que l'augmentation intense de la contractilité au 30^e jour est due à la sensibilisation du muscle par une hormone placentaire.

Cette hormone placentaire est sans doute une folliculine : ROBSON (1933) défend cette hypothèse « It appears at least possible (in view of the results obtained in the rabbit) that the gradually increasing reactivity to oxytocin characteristic of pregnancy is, to some extent, dependent upon the continued action of the gradually increasing concentrations of oestrin present in the blood..... The fall in the reactivity to oxytocin found in these experiments after the cessation of oestrin injections is interesting, as a similar phenomenon is observed in the uterus of the Rabbit after parturition » (ROBSON, septembre 1933).

Pour que les contractions de l'accouchement se déclanchent il faut :

1^o) Que le corps jaune ait cessé d'agir, condition indispensable. Les travaux de REYNOLDS et ALLEN (1932), REYNOLDS et FIROR (1933) montrent que pendant la phase lutéinique normale ou expérimentale l'injection de très fortes doses de folliculine ne parvient pas à secouer l'inertie du muscle utérin que la sensibilisation par la progestine a rendu réfractaire.

(1) KNAUS a proposé de s'adresser à l'influence paralysante sur les contractions du muscle utérin chez la Lapine pour doser les extraits lutéiniques.

(2) Cette influence inhibitrice du corps jaune est persistante. L'état réfractaire dure encore quelque temps après la castration; ce qui explique que l'ablation des ovaires est suivie de la résorption des embryons et non de leur expulsion.

Le phénomène de l'antagonisme est au profit de la progestine (1).

2°) Le repos lutéinique ne suffit vraisemblablement pas à susciter les contractions du part: notons que chez la Femme et le Cobaye la sécrétion des corps jaunes est tarie depuis longtemps quand s'opère la mise bas. Une folliculine d'origine placentaire est sans doute le facteur actif qui met en branle la musculature utérine.

3°) Une synergie folliculine-posthypophyse est-elle indispensable à l'accouchement ? On peut en douter devant les expériences de SMITH (Amér. Journ. Physiol., 1932) et celles de PENCHARZ, RICHARD et LONG (Amér. Journ. Anat., 1933) qui observent un accouchement normal chez les Rates pleines post-hypophysectomisées « Normal parturition occurs in the absence of the posterior lobe » (PENCHARZ, RICHARD, LONG). La technique de KNAUS n'est qu'une méthode d'analyse.

Nous sommes maintenant en mesure d'interpréter les résultats dont nous avons commencé la discussion au sous-chapitre 6 : la folliculine injectée à la Lapine pleine au 24^e jour entraîne l'accouchement prématuré par action sur le myomètre qui est de moins en moins sensibilisé par les corps jaunes déclinants; inversement l'administration de progestine au moment du terme a rendu le muscle utérin inerte et empêché le rejet des fœtus qui n'ont pas tardé à mourir *in utero*.

(1) Pour fixer les idées : 5 Unités-Lapin de progestine empêchent toute contraction chez une Lapine qui a reçu 1.000 Unités-Rat de folliculine en injection intraveineuse (REYNOLDS et ALLEN).

CHAPITRE II

SYNTHESE DES RESULTATS - CONCLUSIONS

Arrivé au terme de ce travail, nous voulons dégager les données nouvelles que nous apportons. Certains faits intéressent la phase lutéinique en général dont une partie de la gestation (toute la gestation, chez la Lapine) n'est qu'un cas particulier — d'autres concernent la physiologie de la grossesse.

1. — La phase lutéinique en général.

Nous avons été amené à préciser les conditions requises par certains critères de l'activité lutéinique que nous utilisons: c'est ainsi que, pour la dentelle de BOUIN et ANCEL, nous avons étudié la signification de la régression épithélio-glandulaire caractérisant la phase 2 de la grossesse et de la pseudo-grossesse. Au sujet du déciduome, nous avons constaté l'existence de seuils humoraux différentiels entre la réaction épithéliale et la réaction conjonctive de l'endomètre.

Nos expériences d'avortement folliculinique apportent une contribution au phénomène de l'antagonisme des hormones ovariennes, qui là encore se révèle d'une exquise sensibilité quantitative.

2. — La phase lutéinique de gestation.

Sur les corps jaunes de grossesse, nos expériences nous conduisent à deux sortes de résultats, les uns concernant leur durée, les autres concernant la courbe de leur activité.

a) PROBLÈME QUALITATIF DE LA DURÉE FONCTIONNELLE DES CORPS JAUNES.

Notre technique de contre-épreuve des expériences de castration nous permet d'affirmer que le corps jaune est fonctionnel jusqu'à l'accouchement chez la Lapine. La gestation de cet animal se limite à la phase lutéinique qui existe au début de la grossesse de tous les Mammifères; la mise-bas survient ici sitôt l'activité lutéinique tarie, tandis que chez la Femme et le Cobaye après le déclin des corps jaunes s'installe une longue phase pendant laquelle l'ovaire n'est pas nécessaire et qui se termine au part (1).

La phase lutéinique de grossesse s'étudie mieux chez la Lapine que dans les espèces où elle ne représente qu'une période courte de la gravidité.

b) PROBLÈME QUANTITATIF DE LEUR ACTIVITÉ.

REYNOLDS et FIROR (The American Journ. of Physiology, 1^{er} mai 1933) écrivaient récemment : We find no evidence of loss of lutein function until about the middle of the fourth week and complete loss of lutein functions as regard uterine motility by the end of the fourth week ». Nous croyons pouvoir rejeter cette assertion et déclarer que la courbe d'intensité lutéinique décroît à mesure que la grossesse avance:

(1) La comparaison des contractions utérines chez la Femme et chez la Lapine faite par ROBSON est suggestive : la 8^e semaine de la Femme correspond déjà au début de la 2^e partie de la gestation de la Lapine.

nos expériences de déciduomes provoqués et d'avortements folliculiniques nous permettent d'envisager un déclin de cette activité contemporain à l'implantation. Vers la fin de la grossesse la progestine doit être libérée en très faible quantité quand réapparaissent les contractions utérines et comme le montre l'expérience d'ALLEN et CORNER précédemment discutée (p. 93).

A plus forte raison devons-nous infirmer l'hypothèse de PARKES d'un fonctionnement lutéinique croissant dans la seconde moitié de la grossesse.

3. — La fin de la grossesse chez la Lapine et l'accouchement (1).

Cette période est marquée par le déclin de l'activité des corps jaunes qui doit s'éteindre pour permettre l'accouchement. Il semble bien que la seule cessation lutéinique ne suffise pas à entraîner la mise-bas. D'ailleurs, chez le Cobaye et chez la Femme, la grossesse dure longtemps encore après que les corps jaunes ne sont plus fonctionnels. Un processus actif préside sans doute au part. N'est-ce pas ce processus que l'on voit poindre, dès le 20^e jour chez la Lapine, qui provoque le développement, la congestion et l'évolution si spéciale de la corne stérile, qui hypertrophie le myomètre dont il déclanche les contractions ? Bien des faits nous sug-

(1) Des hypothèses nombreuses ont été émises sur les facteurs qui déclanchent l'accouchement. On a incriminé des causes fœtales, ovulaires (nutrition, sénescence placentaire, etc...), utérines (maturité de la fibre conditionnée par la distention progressive due au développement de l'œuf), maternelles (substances ocytociques de J. FONTÈS et de M. L. PÉREZ; CO²; théories endocriniennes mettant en cause la cessation lutéinique, la posthypophyse, etc...). Le lecteur trouvera des données intéressantes sur ce sujet dans le précis de VIGNES sur « La durée de la Grossesse et ses anomalies », MASON et C^{ie} 1933 (Collection de Médecine et Chirurgie Pratiques).

gèrent l'hypothèse d'un rôle joué alors par une folliculine placentaire. Cette phase active chez la Lapine intrique ses effets avec ceux des corps jaunes déclinants, tandis que chez la Femme et le Cobaye elle survient au cours de la longue période pendant laquelle l'ovaire n'est plus nécessaire.

Nous sommes encore sur bien des points dans le domaine des hypothèses. Poursuivons nos recherches chez des espèces différentes : bientôt peut-être des résultats qui semblaient discordants s'uniront en une harmonieuse synthèse. Tel stade à peine indiqué chez l'un, s'étale sur des mois et se laisse analyser chez l'autre. De cette Physiologie comparée surgira une conception générale de l'Endocrinologie de la grossesse, qu'il convient d'appuyer sur des faits précis.

BIBLIOGRAPHIE

- ALLEN (W.-M.). — Physiology of the corpus luteum. Interrelationship of oestrin and the corpus luteum as determined by their effects in the adult Rabbit. *American Journal of Physiol.*, mai 1932.
- *American Journal Physiol.*, 1930-92-574.
- Physiology of the corpus luteum. VI The production of progestational proliferation of the endometrium of the immature Rabbit by progestin (an extract of corpus luteum) after preliminary treatment with oestrin. 1930, *Am. Journal Physiol.* Vol. 92, p. 612.
- I. Cyclical alterations of the endometrium of the Rat during the normal cycle, pseudopregnancy, and pregnancy. — II. Production of deciduomata during pregnancy. *The Anat. Record*, vol. 48, n° 1, janvier 1931.
- ALLEN (W.-M.) and G.-W. CORNER. — Physiology of corpus luteum. VII Maintenance of pregnancy in Rabbit, after early castration, by corpus luteum extracts, 1930. *Proc. Soc. Experimental Biol. and Méd.*, vol. 27, p. 403.
- ALLEN (W.), PRATT (J.-P.) and DOISY (E.-A.). — The ovarian follicular hormone. Its distribution in human génital tissues, *Journal American Med. Ass.*, 85-399-1925.
- ANCEL (P.) et P. BOUIN. — Sur le déterminisme des phénomènes utérins préparatoires à la nidation de l'œuf et du développement gravidique de la glande mammaire. *C. R. Ass. Anat. Strasbourg*, 1924.
- ANCEL (P.) et VINTEMBERGER (P.). — De l'action du corps jaune sur l'évolution des œufs chez la Lapine. *C. R. Soc. Biol.* 1929, I, p. 853.
- ANDERSEN (D.-H.). — *Contrib. to Embryol. Carnegie Inst. of Washington*, 1926-171-109.
- ASCHHEIM. — Hormon und Schwangerschaft. *Med. Klin*, 1926-22.

- Weitere Untersuchungen über Hormone und Schwangerschaft
Das Vorkommen der Hormone im Harn der Schwangeren.
Arch. f. Gyn. 1927-132.
- ASCHHEIM et ZONDEK. — Hypophysenvorderlappenhormon und ovarialhormon im harn von schwangeren. *Klin. Wochen*, 1927-6.
- Schwangerschaftsdiagnose aus dem harn (durch hormonnachweis). *Klin. Wochen*, 1928-7.
- Die Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn durch Nachweis des Hypophysenvorderlappenhormons. *Kin. Wochen*, 1928-7.
- ASDELL (S.-A.). — Some effects of unilateral ovariectomy in Rabbits. *Brit. Journ. experim. Biol.*, 1924-1.
- The Inception of lactation in the Cow and the Goat. *Journ. Agri. Sci.*, 1925-15-358.
- *Vet. Jour.*, 82-601-1926.
- The growth and function of the corpus luteum. *Physiol. Review's*, juillet 1928.
- ASK UPMARK. — Le corps jaune est-il nécessaire pour l'accomplissement physiologique de la gravidité humaine. *Acta Obst. et Gyn. Scandinavica*, 1926-5.
- VON BAER (C.-E.). — De ovi Mammalium et hominis genesi epistola lipsiae, 1827.
- BEARD (J.). — The span of gestation and the cause of birth. Jena, 1897.
- BENAZZI (M.). — Funzione ovarica e gravidanza. *Bull. della Soc. Ital. di Biol. Sper.* 1931, Vol. 6, Fasc. 8.
- Sulla funzione ovarica in gravidanza. *Arch. di Sci. Biol.*, mai 1933.
- BIEDL, PETERS et HOFSTATTER. — Expérimentelle Studien über die Einnistung und Weiterentwicklung des Eies im Uterus. *Ztschr. f. Geburtsh. u. Gynak.* 1921, 84-59.
- BISCHOFF T. L. W. — Entwicklungsgeschichte des Kanincheneis-Braunschweig 1842.
- BLAIR (E. W.). — The contraction rate of the excised Rat uterus with reference to the oestrous cycle, *American Jour. Physiol.* 1923, 65-223.
- BLAIR BELL W. and HICK P. — *Brit. Med. Jour.* 1909, I, 655.
- BOUIN et ANCEL. — Recherches sur la fonction du corps jaune gestatif. *Journal de Physiologie et Pathologie générale*, 1910, Tome 12, page 1.
- *Ibid.*, 1911-13-31.

- BOYD (W.-L.). — *Journ. Amer. Vet. Assoc.*, 1921.
- BROUHA (A.). — Dissociation entre les deux modifications prégravidiques de la muqueuse utérine chez la Lapine. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, tome 112, page 1254.
- BUHLER (A.). — *Verhandl. d. anat. gesell in pavia*, 1900-18-150.
— *Morph. Jahrb.* 1902-30-377.
- CHYDENIUS. — *Arbeit aus. d. pathol. Inst. u. der univ. Helsingfors*, 1926-4-319.
- CLARK, — *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1898-95.
— *Johns Hopkins Hospital*, 1899-7-181.
- CLAUBERG. — Das Hormone des Corpus luteum. *Zentralbl. f. Gynak.*, 1930, 54, 2757.
— Das Hormone des Corpus luteum. *Zentralbl. f. Gynak.*, 1930-54-7.
- COHN (A.). — *Arch. f. Mikros. Anat.*, 1903, 62, 745.
- COITER (V.). — *Externarum et internarum principalium humani corporis partium tabulae noribergae* 1573.
- CORNER. — *Contribution to embryol. Carnegie Inst. Washington*, 1915, 2, 69.
— *Anat. Record*, 1917-11-344.
— *Jour. Biol. Chemist.*, 1917-29-141.
— *American Jour. Anat.*, 1919-27-117.
— Cyclic variation in uterine and tubal contraction waves. *American Journal Anat.*, 1923, 32, 345.
— Oestrus, ovulation and menstruation. *Physiol. Rev.*, 1923, vol. 3, p. 457.
— *In Cowdry's. text book of special cytology*, New-York, 1927.
— The effects of very early ablation of the corpus luteum upon embryos and uterus. *The American Journal of Physiology*, 1928, vol. 86, n° 1.
— Cyclic changes in the ovaries and uterus of the Sow and their relation to the mechanism of implantation. *Inst. Carnegie Cont. Embr.*, 1921, n° 276.
- CORNER (G. W.) and HURNI (F. H.). — The non effect of corpus luteum preparations on the ovulation cycle of the Rat. *American Journal of Physiol.*, 1918, 46, 483.
- CORNER and WARREN. — Influence of the ovaries upon the production of artificial deciduomata: confirmation studies. *Anat. Record* 1919, 16, 168.

COURRIER (R.). — Le cycle sexuel de la femelle des Mammifères. Phase folliculaire. *Arch. de Biol.*, 1924.

— Nouvelles recherches sur les hormones ovariennes. Unicisme ou dualisme. *Bull. d'histol.*, décembre 1928.

— Recherches sur l'antagonisme des hormones folliculaire et lutéinique. *C. R. Soc. Biol.*, mai 1930, tome 104, p. 280.

— Recherches sur le mécanisme de la crise génitale du nouveau-né. *2d Inter. Congress for Sex Research.*, 1930, Londres.

— Structure et histophysiologie de l'appareil génital femelle. *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 1930.

— Les hormones sexuelles femelles. *Rapport à la Réunion Plénière de la Soc. de Biol.*, mai 1931.

— Note d'endocrinologie ovarienne. *Presse Médicale*, 18 novembre, 1931, n° 92.

— Dualisme humoral ovarien et antagonisme des hormones ovariennes. *Liège Médical*, 3 juillet 1932.

COURRIER, DUBOUCHER, POUGET. — Pseudo-grossesse créée par la persistance d'un corps jaune périodique. *C. R. Soc. Biol.*, 10 juin 1927, tome 97, p. 271.

COURRIER et GROS. — Remarques sur la nidation de l'œuf chez la Chatte. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. 111, p. 787.

COURRIER (R.) et KEHL (R.). — Sur la durée de l'activité lutéinique pendant la gestation. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, tome 101, p. 345.

— Etude de la réaction utérine au cours d'une phase lutéinique artificiellement prolongée. *Algérie Médicale*, janvier 1930.

— Le déciduome expérimental chez la Lapine gestante. *C. R. Soc. Biol.*, 19 juil. 1930, T. 104, p. 1180.

— Action de la folliculine sur les modifications de la phase lutéinique. *2d Int. Congress Sex Research. Londres*, août 1930.

— Nouvelles recherches sur l'action de la folliculine en phase lutéinique. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, Tome 107, p. 1547.

— Sur la suspension expérimentale de la phase lutéinique. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, Tome 109, p. 877.

— Sur l'avortement folliculinique chez la Lapine. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, T. 112, p. 675.

— Nouvelles recherches sur la gestation chez la Lapine. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, T. 112, p. 940.

— Sur l'existence de seuils différentiels endocriniens dans les réactions utérines de la phase lutéinique. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, T. 113, p. 607.

- Contribution à l'endocrinologie de la gestation chez la Lapine. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, T. 114, p. 1317.
- COURRIER (R.), KEHL (R.) et RAYNAUD (R.). — Existe-t-il un mécanisme neutralisant l'hormone folliculaire chez la femelle gestante castrée ? *C. R. Assoc. Anat.*, Bordeaux 1929.
- Neutralisation de l'hormone folliculaire chez la femelle gestante castrée. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, T. 100, p. 1103.
- CUNNINGHAM (J.-T.). — *Quart. Jour. Micros. Sci.* 1897, T. 40, p. 101.
- CURTIS (J.-M.) and DOISY (E.-A.). — *Jour. Biol. Chemist* 1931, 91, 647.
- DEALS (F.). — On the relation between the ovaries and the uterus. *Surg. Gyn. and Obst.*, 1908, 6, 153.
- DEANESLY (R.). — The effects of oestrin on the pseudo-pregnant Mouse. *The Journal of Physiology*, vol. 72, n° 1, 1931.
- The corpora lutea of the Mouse, with spécial reference to fat accumulation during the oestrous cycle. *Proceed. of the Royal Society*, 1930, vol. 106.
- The developpment and vascularisation of the corpus luteum in the Mouse and Rabbit. *Proceed. of the Royal Society*, 1930, vol. 107.
- DEANESLY (R.) and PARKES (A.-S.). — The functions of the corpus luteum. V. Changes in the sterile horn during pregnancy and their relation to changes in the corpus luteum. *Proceed. of the Royal Society*, 1931, B., vol. 109.
- DELESTRE (M.). — *Journal de l'Anat. et de Physiol.*, 1910, 46, 286.
- DICK (G.-F.) et CURTIS (A.-H.). — Concerning the function of the corpus luteum and some allied problems. *Surg. Gyn. and Obst.*, 1912, 15, 588.
- DIXON (W.-E.) and MARSHALL (F.). — The influence of the ovary on pituitary secretion : a probable factor in parturition. *Journal Physiol.*, 1924, 59, 276.
- DRIPS (D.). — Studies on the ovary of the *Spermophilus Citellus Tredecemlineatus* with special reference to the corpus luteum. *American Journal Anat.*, 1919, 25, 117.
- DRUMMOND-ROBINSON and ASDELL (S.-A.). — The relation between the corpus luteum and the mammary gland. *Jour. Physiol.*, 1926, 61, 608.
- DORAN. — Pregnancy after the removal of both ovaries. *Jour. Obst. and Gyn. Brit. Emp.*, 1902, 2.

- ENGLE (E.-T.) et MERMOD (D.). — The effect of dally transplantation of the anterior lobe on the course of pregnancy in the Rat and Mouse. *American Journal Physiol.*, 1928, 85, 518.
- ENZMANN, SAPHIR et PINCUS (J.). — Prolongation de la grossesse chez la Souris. *The Anat. Record*, nov. 1932.
- ESSEN-MOLLER. — Doppelseitige ovariectomie im anfang der Schwangerschaft. *Zentralbl. f. Gyn.*, 1904, 28.
- EVANS et SIMPSON. — Impairment of the birth mechanism due to the maturity hormone of the anterior hypophysis. *Proc. of the Soc. for Exp. Biol. and Med.*, t. 26, p. 595, 1929.
- FALLOPE. — Opera genuina omnia. *Venice*, 1584.
- FEE and PARKES. — Studies on ovulation. I-The relation of the anterior pituitary body to ovulation in the Rabbit. *Jour. Physiol.*, 1929, 67, 383.
- FIROR. — Hypophysectomy in pregnant Rabbits. *American Journal of Physiol.*, 1^{er} avril 1933.
- FOA. — *Arch. di fisiol.*, vol. 520, 1908.
- FRAENKEL (L.). — Die function des corpus luteum. *Arch. f. Gyn.*, 1903, 68.
- Weitere Mitteilungen über die Funktion des corpus luteum. *Zentralbl. f. Gyn.*, 1904, 28.
- Neue experimente zur funktion des corpus luteum. *Arch. f. Gyn.*, 1910, 91.
- FRAENKEL et COHN. — Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss des Corpus luteum auf die Insertion des Eies. *Anat. Anz.*, 1901, 20, 294.
- FRAENKEL et FONDA. — Über das Hormone (Geschlechtsstoff) der Placenta und des Corpus luteum, sowie die Lipoide des Corpus luteum. *Biochem. Zeits*, 1923, 141, 379.
- DE FREMERY, LUCHS, TAUSK. — *Pflügers Arch.*, 1932, 231, 341.
- FRIEDMANN. — The mechanism of ovulation in the Rabbit. I. The demonstration of a humoral mechanism. *American Jour. Physiol.*, 1929, 89, 438.
- GASBARINNI. — Su una forma particolare di reazione della muscosa utérina in sequito ad alcuni traumi. *Internat. Monat. f. Anat. et Physiol.*, 1911, 28, 259.
- GIACOMINNI. — *Ric. lab. di Anat. Normale della Roy. Univ. di Roma*, 1896, vol. 221.

- GERARD (P.). — Etude sur les modifications de l'utérus pendant la gestation chez *Nasilio brachyrhynchus*. *Arch. de Biol.*, 1923, 33, p. 197.
- Contribution à l'étude du placenta maternel des Rongeurs. *Arch. de Biol.*, 1927, T. 37, Fasc. 3.
- GIVKOVITCH. — Contribution à l'étude du déterminisme des phénomènes utérins préparatoires à la nidation de l'œuf chez la Femme et chez les Mammifères, 1914. Thèse Médecine. Nancy.
- GOBERT. — Recherches histologiques sur le cycle menstruel de la Femme. — *Thèse Médecine Paris*, 1927 et *Gynécologie et Obstétrique*, décembre 1927.
- GOORMAGHTIGH. — Le corps jaune de la Chienne gravide. Contribution à l'étude du métabolisme des lipoïdes. *Arch. de Biol.*, 1927, vol. 37, p. 46.
- GOSTIMIROVIC (D.). — *Biol. Zentralbl.*, 1930, 50, 599.
- DE GRAAF (R.). — De mulierum organis generationi inservientibus tractatus novus. *Lugd. Bat.*, 1672.
- GROS (G.). — Recherches préliminaires sur le cycle génital de la Chatte. *Bull. d'Hist. appl.*, t. 10, p. 5, janv. 1933.
- HAIN (A.-M.). — The Physiology of Pregnancy in the Rat. I-The prolongation and interruption of Pregnancy. *Quarterly Journal of Experimental Physiology*, 1932, vol. 22, p. 249.
- HAMMOND (J.). — *Proceedings Royal Society B.*, vol. 89, 1916.
- *Proceedings Royal Society*, B. 89, 434, 1917.
- Reproduction in the Cow. *Cambridge University Press*. Londres, 1926.
- The control of fertility in the Rabbit. *World's poultry Congress*, 1930.
- HAMMOND and MARSHALL. — Reproduction in the Rabbit. *Edinburgh*, 1925.
- The process of reproduction in the Rabbit. *Verhandlungen des Ier Inter. Kaninchenzüchter Kongr.*, Leipzig 1930.
- Oestrus and pseudo-pregnancy in the Ferret. *Proceedings of the Royal Society*, B vol. 105, 1930.
- HARRIS. — Effect of bilateral ovariectomy upon the duration of pregnancy in Mice. *Anat. Record* 1927, 37, 83.
- HARRIS and PFIFFNER. — *Anat. Record* 1929, 44, 205.
- HARTMANN (C.-G.). — Observations on the functional compensatory hypertrophy of the Opossum ovary. *American Journal Anat.* 1925, 35, 25.

- The interruption of pregnancy by ovariectomy in the ap-
lacental Opossum: a study in the physiology of implantation.
American Journal Physiol. 1925, 71, 436.
- Observations on the ovary of the Opossum.
II Some cases of defective corpora lutea correlated with pa-
thological uteri and death of embryos. *Carnegie Inst. Con-
trib. to Embryol.* 1927, vol. 19, n° 108.
- HARTMANN et STÖRRING. — *Arch. Gynäk.* 1931, 145, 757.
- HERRICK. — The duration of pregnancy in Guinea pigs after removal
and also after transplantation of the ovaries. *Anat. Record*
1928, 39, 193.
- HILL et O'DONOGHUE. — The reproductive cycle in the marsupial Da-
syurus Viverrinus. *Quart. Jour. Med. Sci.* 1913, 59.
- HILL et GATENBY. — The corpus luteum of Monotremata. *Proceed.
Zool. Soc.* 1926.
- HILL et PARKES. — The relation between the anterior pituitary body
and the gonads. Part 4: Induction of ovulation during pre-
gnancy and its effects on the foetuses. *Proceed. of the Royal
Soc.*, 1^{er} mars 1932.
- Hypophysectomy in the Furret. *Proceed. of the Royal Soc.*,
1^{er} décembre 1932.
- HIROSE. — *Verh. d. jap. path. gesell. Tokyo* 1918, 8, 187.
- *Mitt. d. med. gesell. zu Tokyo*, 1920, 34, 1.
- HISAW. — Experimental relaxation of the pelvic ligament of the Gui-
nea pig. *Proceed. Soc. Exp. Biol. and Med.* 1926, 23, 661.
- The corpus luteum hormone: I. Experimental relaxation of
the pelvic ligaments of the Guinea pig. *Physiol. Zool.* 1929,
2, 59.
- Physiology of the corpus luteum. *Sex and Internal Secretions*
1932.
- HISAW et LEONARD. — Relation of the follicular and corpus luteum
hormones in the production of progestational proliferation
of the Rabbit's uterus. *The American Journal of Physiol.*,
1930, 92, 574.
- HISAW, MEYER et FEVOLD. — Production of premenstrual endometrium
in castrated Monkeys by ovarian hormones. *Proc. Soc. Ex-
per. Biol. Med.*, 1930, 27, 400.

- HITSCHMANN et ADLER. — Der Bau der Uterüschleimhaut des geschlechtsreifen Weibes mit besonderer Berücksichtigung der Menstruation. *Monats. f. geburts. u. Gyn.*, 1908, 27.
- Ein weiterer Beitrag zur Kenntnis der normalen und entzündeten Uterusmucosa. *Arch. f. Gynäk.*, 1913, 100.
- HONORE. — *Arch. de Biol.*, 1900, 16, 563.
- HORRENBARGER. — Contribution à l'étude du follicule ovarique et du corps jaune chez la Femme. *Arch. Anat. Hist. et Embryol.*, 1928, 8.
- JANKOWSKI. — *Arch. f. Mikros. Anat.*, 1904, 64, 361.
- JARES (J.-J.). — Studies on induction of ovulation and the inhibitory influence of corpora lutea on ovulation in the Rabbit. *The American Journ. of Physiol.*, 1932, vol. 101, n° 3.
- JEFFCOATE. — *Journ. Obst. Gynec. Brit. Emp.*, 1932, 39, 67.
- JOHNSON et CHALLANS. — Ovariectomy and corpus luteum extract experiments in pregnant Rats. *Anat. Record*, 1930, 47, 300.
- JOUBLOT (J.). — Etude quantitative du tissu lutéinique indispensable pour réaliser la préparation de l'utérus à la nidation de l'œuf chez la Lapine. *Arch. Anat. Hist. et Embryol.* 1927, T. 7, 437.
- KELLY. — Simple test for pregnancy using immature female albino Rats : Premature establishment of vaginal orifice by intraperitoneal injections of urine of pregnant women. *The Journal of American Med. Assoc.*, avril 1933, vol. 100, n° 13.
- *Surg. Gynec. et Obst.*, 1931, 52, 173.
- The effect of anterior pituitary on conception and pregnancy in the Guinea pig. *Anat. Record (Suppl.)*, 1931, 48, 50.
- KENNEDY. — Corpus luteum extracts and ovulation in the Rabbit. *Quart. Journ. Exper. Physiol.*, 1925, 15, 103.
- KEYE. — Periodic variations in spontaneous contractions of uterine muscle, in relation to oestrous cycle and early pregnancy. *Bull. Johns Hopkins. Hosp.*, 1923, 34, 60.
- KNAUS. — Experimentelle Untersuchungen zur Physiologie und Pharmakologie der Uterusmuskulatur im Puerperium. *Arch. f. Exp. Path. und Pharm.*, 1928, bd : 134, p. 225.
- Zur Physiologie des Corpus luteum. *Arch. f. Gynäk.*, 1929, 138, p. 201.
- II Mitteilung. *Arch. f. Gynäk.*, 1930, 140, p. 181.
- III Mitteilung. *Arch. f. Gynäk.*, 1930, 141, p. 374.
- IV Mitteilung. *Arch. f. Gynäk.*, 1930, 141, p. 394.

- KLEIN (M.). — Effet de la castration et de la destruction des corps jaunes au cours de la deuxième partie de la grossesse chez la Lapine. *C. R. Soc. Biol.*, 13 avril 1932.
- Sur le remaniement de la muqueuse utérine chez la Lapine à la fin de la grossesse. Comparaison avec l'involution de la même muqueuse à la fin de la pseudo-grossesse. *C. R. Soc. Biol.*, 13 avril 1932.
- Sur les relations entre l'utérus gravide et le corps jaune au cours de la deuxième partie de la grossesse chez la Lapine. *C. R. Soc. Biol.*, 3 mars 1933, T. 112, p. 819.
- Sur l'ablation des embryons chez la Lapine gravide et sur les facteurs qui déterminent le maintien du corps jaune pendant la deuxième partie de la grossesse. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, T. 113, n° 21, p. 439.
- La muqueuse utérine de la Lapine : contribution à l'histophysiologie des muqueuses. *Bull. d'Hist. appl.*, déc. 1933.
- KLEIN (M.) et KLEIN (L.). — Sur la sensibilité du muscle utérin à l'hormone post-hypophysaire chez la Lapine. Les variations au cours du cycle ovarien et au cours de la grossesse. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, T. 112, p. 821.
- L'action de l'hormone du corps jaune sur la muqueuse utérine et sur le muscle utérin de la Lapine est une action spécifique. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, T. 114, p. 1044.
- KLEINHAUS et SHENCK. — Experimentelles zur Frage nach der funktion des Corpus luteum. *Zeitsch f. Geb. u. Gyn.*, 1908, 61, 283.
- KRAINTZ. — Über Reizwirkungen von Fremdkörpern auf die Uterusschleimhaut der Hündin. *Arch. f. Micro. Anat.*, 1914, 84, 122.
- KREIS. — *Arch. f. Gyn.*, 1899, 58, 411.
- LANE CLAYPON et STARLING. — An experimental enquiry into the factors which determine the growth and activity of the mammary glands. *Proceed. Royal Soc. B.*, 1906, 77, 505.
- LEONARD, HISAW et FEVOLD. — Further studies on the follicular corpus luteum hormone relationship in the Rabbit. *The American Journ. of Physiol.*, 1932, 100, 111.
- LEVI (S.). — *Arch. f. Zellforsch.*, 1913, 11, 515.
- LEVIN (L.), KATZMANN (Ph.) et DOISY (E.-A.). — Effect of oestrogenic substances and the lutéinizing factor on pregnancy in the albino Rat. *Endocrinol.*, 1931, mai-juin, p. 207.

- LIPSCHÜTZ. — The Internal Secretions of the Sex Glands. *Williams and Wilkins C^o Baltimore*, 1924.
- LOEB (L.). — The formation of the corpus luteum in the Guinea pig. *Journ. American Med. Assoc.*, 1906, 46.
- The experimental production of the maternal part of the placenta in the Rabbit. *Proceed. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1908, 5, 102.
- The production of deciduomata and the relation between the ovaries and the formation of the decidua. *Journ. American Med. Assoc.*, 1908, 50.
- The experimental production of the maternal placenta and the function of the corpus luteum. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1909, 53.
- The mechanism of the sexual cycle with special reference to the corpus luteum. *Amer. Journ. Anat.*, 1923, 32, 305.
- The effect of extirpation of the uterus on the life and function of the corpus luteum in the Guinea pig. *Proceed. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1923, 20, 441.
- LOEB et HESSELBERG. — The cyclic changes in the mammary glands under normal and pathological conditions. II The changes in the pregnant Guinea pig, the effect of lutein injections and the correlation between the cycle of the uterus and ovaries and the cycle of the mammary gland. *Journ. Exper. Med.*, 1917, 25, 305.
- LUCIEN. — Note préliminaire sur les premières phases de la formation des corps jaunes chez certains Reptiles, *C. R. Soc. Biol.*, 1903, 55, 1116.
- LONG (J.-A.) et EVANS (H.-M.). — The oestrous cycle in the Rat and its associated phenomena. *Memoirs Univ. Calif.*, 1922, n° 6.
- MAINO (M.). — Action de la folliculine sur la grossesse. *Archivo dello Istituto Biochimico Italiano*, 1932, fasc. 4.
- Su di un interessante reperto uterine pustumo alla sterilizzazione ormonica temporanea. *Arch. dello Istituto Bioch. Ital.*, 1933, fasc. I.
- MALPIGHI. — De structura glandularum conglobatarum, 1689.
- MANDELSTAMM et TSCHAIKOWSKY. — Corps jaune et durée de la grossesse chez le Rat. *Zentralbl. f. Gyn.*, 24 sept. 1932, p. 2346.
- MARRIAN et NEWTON. — The action of oestrin in the isolated uterus. *Journ. Physiol.*, 1932, 77.

- MARSHALL. — The Physiology of Reproduction. *Londres*, 1922.
- Mc'ILROY. — Some experimental work upon the physiological function of the ovary. *Journ. Obst. and Gyn. Brit. Empire*, 1912, 22, 19.
- MIKLOS. — Prolongation expérimentale de la grossesse par des injections d'extraits de corps jaune chez le Rat. *Zentralbl. für. Gyn.*, juillet 1930, p. 1755.
- MULON. — A propos de la fonctions des corps jaunes chez le Cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, 1908, 64.
- NELSON, PFIFFNER and HATERIUS. — The prolongation of pregnancy by extracts of corpus luteum. *Amer. Jour. Physiol.*, 1930, 91, 690.
- NISKOUBINA. — Recherches sur la morphologie et la fonction du corps jaune de la grossesse. *Thèse Médecine Nancy*, 1909.
- NOVAK. — *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1916, 67, 1285.
— *Endocrinol.*, 1922, 6, 599.
- O'DONOGHUE. — The growth changes in the mammary apparatus of Dasyurus and the relation of the corpora lutea thereto. *Quart. Journ. M. Sc.*, 1911, 57.
— Über die Corpora lutea bei einigen Benteltieren. *Arch. f. Mikro. Anat.* 1914, 84.
- OCHSNER. — Further observations on the function of the corpus luteum. *Surg. Gyn. Obst.*, 1920, 31.
- PARKES (A.-S.). — The role of the corpus luteum in the maintenance of pregnancy. *Journ. Phys.*, 1928, 65.
— The internal secretions of the ovary. *Longmans Green and C^o*. Londres, 1929.
— The functions of the corpus luteum :
I. The mechanism of oestrous inhibition. *Proc. Roy. Soc. B.*, 1929, 104.
— II The experimental production of placentomata in the Mouse. *Proc. Roy. Soc. B.*, 1929, 104.
— III. The factors concerned in the development of the mammary gland. *Proc. Roy. Soc. B.*, 1929, 104.
— On the synergism between oestrin and oxytocin. *Journ. Physiol.*, 1930, 69, 463.
- PARKES and BELLERBY. — Studies on the internal secretions of the ovary.

- II. — The effects of injection of the oestrous producing hormone during pregnancy. *Journ. Physiol.*, 1926, 62, 145.
 - IV. — The significance of the occurrence of oestrin in the placenta. *Journ. Phys.*, 1927, 62.
 - V. — The oestrous inhibiting function of the corpus luteum. *Journ. Phys.*, 1927, 64.
- PENCHARTZ et LONG. — The effect on a subsequent pregnancy after X Raying one ovary of a Rat following removal of the normal ovary during the course of gestation. *The Amer. Journ. of Anat.*, 15 mars 1932.
- PENCHARTZ, RICHARD et LONG. — Hypophysectomy in the pregnant Rat. *Amer. Jour. Anat.*, 15 july 1933, vol. 53, n° 1.
- Mc PHAIL. — Capacity of the uterus of the Rabbit to respond to prolonged luteal activity. *The Journ. of Physiol.*, 28 july 1933.
- PHILIPP. — Sexualhormone, Placenta und Neugeborenes: Exp. Studie. *Zentralbl. für. Gynäkologie*, 1929, T. 53, p. 2386.
- PRENANT. — De la valeur morphologique du corps jaune, son action physiologique et thérapeutique possible. *Revue Gén. des Sciences*, 1898, 9, 646.
- RABL. — *Anat. Hefte* 1899, 11, 109.
- REYNOLDS. — Humoral factors affecting uterine motility. *Endocrin.*, 1932, vol. 16, p. 193.
- Studies on the uterus. *The Amer. Jour. of Physiol.*, 1930, vol. 92, 1931, vol. 97; 1931, vol. 98.
- REYNOLDS et ALLEN (W.-M.). — The effect of progestin containing extracts of corpora lutea on uterine motility in the unanesthetized Rabbit with observations on pseudo-pregnancy. *The Amer. Jour. of Physiol.*, oct. 1932, vol. 102, n° 1, 39.
- REYNOLDS et FIROR. — Uterine motility in hypophysectomized Rabbits. *The Amer. Jour. of Physiol.*, 1^{er} mai 1933, vol. 104, n° 2.
- RIQUIER. — *Arch. f. Mikros. Anat.*, 1910, 75, 772.
- ROBSON (J.-M.). — The control of the pregnancy changes in the uterus of the Rabbit. *The Journ. of Physiol.*, 14 août 1931, vol. 72, n° 4, 28.
- Pregnancy changes in the Rabbit's uterus and their relation to endocrine activity. II. — The action of gonadotropic preparations of the pituitary and of pregnancy urine. *Quart. Journ. Exp. Physiol.*, déc. 1932, n° 3, vol. 22.

- The reactivity and activity of the Rabbit's uterus during pregnancy, parturition and the puerperium. *The Journal of Physiol.*, 12 juin 1933, vol. 78, n° 3, p. 309.
- The reactivity and activity of the human uterus at various stages of pregnancy and parturition. *The Jour. of Physiol.*, 28 juillet 1933, vol. 79 n° 1.
- The effect of oestrin on the reactivity and spontaneous activity of the Rabbit's uterus. *The Jour. of Physiol.*, 4 septembre 1933, vol. 79, n° 2.
- ROBSON and ILLINGWORTH. — Factors influencing the actions of corpus luteum extracts on the Rabbit's uterus. *Journ. Physiol.*, 1932, 76, 137.
- SANDES. — The corpus luteum of *Dasyurus Viverrinus*. *Proceed. Linn. Soc. New South Wales*, 1903, 28.
- SCHRODER. — Die Drüsenepithelveränderungen der Uterus Schleimhaut im Intervall und Prämenstruum. *Arch. f. Gyn.*, 1909, 38.
- SCHRON. — *Zeitsch. f. Wiss. Zool.*, 1863, 12, 409.
- SELYE, COLLIPS et THOMSON. — Effect of hypophysectomy upon pregnancy and lactation in Mice. *Proceed. Soc. Exper. Biol. and Med.*, oct. 1933, p. 92.
- SIEBKE. — Ergebnisse von Mengenbestimmungen des Sexualhormons. *Zentralbl. Gynäk.*, 1929, n° 39, p. 2450; 1930, n° 26, p. 1601; 1930, n° 26, p. 1618; 1930, n° 28, p. 1734; 1930, n° 31, p. 1924.
- SIEGMUND. — Über den einfluss des hypophysenvorderlappens auf den ablauf der sexualfunction. *Zentralbl. f. Gynäk.*, 1928, 52.
— *Arch. Gynäk.*, 1930, 142, 702.
- SKOWRON et SKARZYNSKI. — Le passage de l'hormone folliculaire à travers le placenta du Lapin. *C. R. Soc. Biol.*, mai 1933, T. 112, n° 16, p. 1604.
- SMITH (M.-G.) — On the interruption on pregnancy in the Rat by injection of ovarian follicular extract. *Bull. Johns. Hopkins Hosp.*, 1926, 39.
- SMITH (P.-E.). — Hypophysectomy and a replacement therapy in the Rat. *Amer. Journ. Anat.*, 1930, 45, 205.
— The non essentiality of the posterior hypophysis in parturition. *Amer. Jour. Physiol.*, 1932, vol. 99, p. 345.
- SMITH (P.-E.) et WHITE. — The effect of hypophysectomy on ovulation and corpus luteum formation in the Rabbit. *Jour. Amer. Med. Ass.*, 1931, 97, 1861.

- SOBOTTA. — Über die bildung des corpus luteum beim Meerschweinchen. *Anat. Hefte* 1906, vol. 32.
- SOLOMONS et GATENBY. — *Journ. Obst. and Gyn. British Empire*, 1924, 31, 580.
- VAN DER SRICHT. — La rupture du follicule ovarique et l'histogénèse du corps jaune. *C. R. Assoc. Anat.*, 1901, 3.
- La ponte ovarique et l'histogénèse du corps jaune, *Bull. de l'Acad. Roy. de Med. Belge*, 1901, 15, 216.
- Sur le processus de l'excrétion des glandes endocrines; le corps jaune et la glande interstitielle de l'ovaire. *Arch. Biol.*, 1912, 27.
- TEEL. — The effect of injecting anterior hypophysial fluid on the production of placentomata in Rats. *Amer. Jour. Physiol.*, 1926, 79.
- The effects of injecting anterior hypophysial fluid on the course of gestation in the Rat. *Amer. Journal Phys.*, 1926, 79.
- TOGARI. — *Arch. Jour. Exp. Med. Nagoya*, 1923, n° 2.
- *Arch. Jour. Exp. Med. Nagoya*, 1924, n° 4.
- VAN DYKE et GUSTAVSON. — On the pregnancy response of the uterus of the Cat. *Jour. Pharmacol. Exper. Therap.* 1929, 37, 379.
- VIGNES. — La durée de la grossesse et ses anomalies. *Masson et Cie, édit.*, 1933.
- WALDSTEIN. — Folliculine chez les Femmes castrées. *Zbl. Gynäk.*, 1929, 53, 1305.
- WALLACE. — *Quart. Jour. Micros. Sci.*, 1903, 47, 161.
- WALTON et HAMMOND. — Observations on ovulation in the Rabbit. *The British Jour. of Exper. Biol.*, déc. 1928, vol. 6, n° 2.
- WATRIN (J.). — Les capsules surrénales au cours de la gestation, 1914.
- WEICHERT. — Production of placentomata in normal and ovariectomized Guinea pigs and albino Rats. *Proceed. Soc. Exp. Biol., Med.*, 1928, 25, 490.
- WEYMEERACH. — Etude sur le mécanisme de l'avortement après l'ovariotomie double et sur la restauration utérine consécutive, *Thèse Médecine Bruxelles*, 1911.
- WHITE (W.-E.). — The effect on ovulation and pregnancy of blocking the pituitary circulation in the Rabbit. *The Amer. Jour. of Physiol.*, nov. 1932.

- WISLOCKI et GUTTMACHER. — Spontaneous peristalsis of the excised whole uterus and fallopian tubes of the Sow with reference to the ovulation cycle. *Bull. Johns. Hopkins Hosp.*, 1924, 35, 246.
- ZONDEK. — Weibliche Sexualhormone. *Text. beil. zur klin. Wochen*, 1928.
- Die Hormone des Ovariums und der Hypophysenvorderlappens. *Berlin, julius Springer*, 1930.
- ZONDEK et ASCHHEIM. — Ovulation in der Gravidität ausgelöst durch Hypophysenvorderlappenhormon. *Endokrinologie*, 1928, 1.
-

Vu : Le Président de Thèse :
R. COURRIER.

Vu : Le Doyen :
D^r LEBLANC.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Alger, le 19 Février 1934.

Le Recteur :
G. HARDY.

